

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Radiología y Medicina Física



TESIS DOCTORAL

**IPET-TC ^{18}F -colina en el paciente con cáncer de próstata:
influencia en el manejo terapéutico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Jorge Cardona Arboniés

Directores

Luis Lapeña Gutiérrez
Mercedes Mitjavila Casanovas,

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA



**PET-TC ^{18}F -COLINA EN EL PACIENTE CON CÁNCER DE PRÓSTATA: INFLUENCIA
EN EL MANEJO TERAPÉUTICO**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR

Jorge Cardona Arboniés

Bajo la dirección de los doctores:

Luis Lapeña Gutierrez
Mercedes Mitjavila Casanovas
Jorge Mucientes Rasilla

Madrid, 2015

DIRECTORES DE TESIS:

Prof. Dr. D. Luis Lapeña Gutierrez

Profesor Titular de Radiología y Medicina Física (Medicina Nuclear) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Dra. D^a. Mercedes Mitjavila Casanovas.

Doctora en Medicina por la Universidad de Alcalá

Dr. D. Jorge Mucientes Rasilla.

Doctor en Medicina (Ciencias Radiológicas) por la Universidad Complutense de Madrid.

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta tesis, el **Prof. D. Luis Lapeña Gutiérrez**, la **Dra. Doña. Mercedes Mitjavila Casanovas** y el **Dr. D. Jorge Mucientes Rasilla**, por todo el trabajo y ayuda dedicados a la realización de la misma. Al **Prof. Lapeña** le agradezco su tutela durante mis años de Residencia en el Hospital Clínico San Carlos así como su cercanía. A la **Dra. Mitjavila**, por continuar mi formación en mi etapa de médico especialista, su amabilidad, su apoyo incondicional y por su ejemplo diario como excelente profesional y Jefa de Servicio. Al **Dr. Mucientes**, por haber sido un gran “R mayor” durante mis años de Residencia, por seguir siéndolo en nuestra siguiente etapa como especialistas y por su ayuda en todos los trabajos de investigación y publicaciones.

Al **Prof. D. José Luis Carreras Delgado**, por haberme inculcado y despertado el interés investigador desde mi primer año de residente, así como su ayuda desinteresada más allá de mi periodo de Residencia.

A la **Dra. Doña. Begoña Rodríguez Alfonso**, por su trabajo, dedicación y esfuerzo a la hora de implantar la técnica de la PET-TC Colina en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, así como su trabajo diario en la misma, sin los cuales esta tesis no habría sido posible.

A la **Dra. Doña María Jesús Perez Castejón** y al **Dr. D. Luis Bañuelos Andrió** por su disposición a la hora de evaluar esta tesis y todos sus comentarios y críticas positivas para mejorarla.

A mis compañeros y compañeras del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda, que me han apoyado directa o indirectamente en la realización de esta tesis.

A los Servicios de Oncología Radioterápica y Urología de los Hospitales Puerta de Hierro de Majadahonda, Ramón y Cajal y Severo Ochoa.

A **Doña. María Dolores Aguilar Conesa**, por guiarme en el mundo de la estadística y darle sentido a todos los datos recogidos con una sonrisa en la cara.

A mi familia, en especial a mis padres **Rosa y José**, por su insistencia y sus cariñosos “ ¿Cuándo terminas la tesis? ¿Te has puesto a trabajar ya en la tesis?” , así como su fortaleza demostrada tras los últimos obstáculos que hemos tenido que superar, que han sido la mayor motivación para terminar este proyecto.

Y por último a **Paula**, por aguantarme todos estos meses de enclaustramiento y respetar mi “tiempo de tesis”, por motivarme a alcanzar mis metas, por su ejemplo de dedicación y esfuerzo a la hora de mejorar en lo que se propone, por dejarme disfrutar de su Cantabria y por haber decidido ir a mi lado en este viaje que es la vida, haciéndolo más emocionante.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	CÁNCER DE PRÓSTATA	1
1.1.1	Anatomía	1
1.1.2	Epidemiología	3
1.1.3	Factores de riesgo	4
1.1.4	Diagnóstico	7
1.1.5	Estadificación y Clasificación	14
1.1.6	Tratamiento	21
1.1.7	Resumen de las guías en el tratamiento primario del cáncer de próstata	38
1.1.8	Seguimiento tras tratamiento con intención curativa	40
1.1.9	Seguimiento tras tratamiento hormonal	44
1.1.10	Tratamiento de la recidiva bioquímica tras el tratamiento con intención curativa	48
1.1.11	Cáncer de próstata resistente a la castración	49
1.2	DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA	51
1.2.1	Pruebas radiológicas	51
1.2.1.1	Tomografía axial computerizada	51
1.2.1.2	Resonancia magnética	52
1.2.2	Medicina Nuclear	55
1.2.2.1	Gammagrafía ósea	55
1.2.2.2	PET-TC	59
2	NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	69
3	OBJETIVOS	71
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	71
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	71
4	HIPÓTESIS	71
5	MATERIAL Y MÉTODOS	73
5.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	73
5.2	POBLACIÓN A ESTUDIO	73

5.3	FÁRMACO DE USO INDIVIDUALIZADO	74
5.4	PROTOCOLO DEL ESTUDIO PET-TC COLINA	74
5.5	PROCESADO E INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES.....	76
5.6	SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.....	77
5.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	77
6	RESULTADOS.....	79
6.1	POBLACIÓN A ESTUDIO	79
6.2	RESULTADOS DE LA PET-TC COLINA.....	84
6.2.1	Falsos positivos de la PET-TC colina.....	85
6.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	105
6.3.1	Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo	105
6.3.2	Tablas de contingencia cruzadas.....	107
6.4	CAMBIOS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO	109
6.5	CAMBIOS EN LA AFECTACIÓN A DISTANCIA	110
6.6	RESULTADOS SEGÚN LA INDICACIÓN	153
6.7	RESULTADOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL RIESGO	154
7	DISCUSIÓN.....	155
7.1	SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO Y TASAS DE DETECCIÓN	155
7.2	FALSOS POSITIVOS.....	157
7.3	FALSOS NEGATIVOS	162
7.4	PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES	164
7.5	UMBRAL DEL PSA.....	167
7.6	HORMONOTERAPIA EN EL MOMENTO DE LA REALIZACIÓN DE LA PET-TC COLINA	168
7.7	INFLUENCIA SOBRE EL MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE	169
7.8	LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO.....	171
8	CONCLUSIONES.....	173
9	BIBLIOGRAFÍA	175
10	SUMMARY.....	191
11	RESUMEN.....	197

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Frecuencia de los cánceres más frecuentes en España	3
Tabla 2: Relación de PSA bajo con riesgo de CaP	8
Tabla 3: Complicaciones por sesión de biopsia prostática	11
Tabla 4: Clasificación de términos en biopsia de próstata	12
Tabla 5: Clasificación TNM del cáncer de próstata	14
Tabla 6: Clasificaciones de riesgo del cáncer de próstata.....	18
Tabla 7: Grupos pronóstico en el cáncer de próstata	20
Tabla 8: Vigilancia activa y actitud expectante.....	23
Tabla 9: Incidencia de toxicidad tardía según el grado del RTOG	30
Tabla 10: Resumen de la guía de la EAU del tratamiento del cáncer de próstata ...	38
Tabla 11: Tratamientos previos de los pacientes en los diferentes estudios.....	81
Tabla 12: Indicaciones de la PET-TC colina y su distribución	83
Tabla 13: Relación de VP, VN, FN y FP	84
Tabla 14: S, E, VPP, VPN de la PET-TC colina en nuestro estudio.....	105
Tabla 15: S, E, VPP y VPN/rangos PSA	105
Tabla 16: S, E, VPP, VPN / Hormonoterapia.....	106
Tabla 17: Tabla de contingencia PSA * resultado PET-TC	107
Tabla 18: Tabla de contingencia Bajo Hormonoterapia * Resultado PET-TC	108
Tabla 19: Relación de estudios en los que cambia el manejo del paciente y el valor del PSA.....	109
Tabla 20: VP, FP, VN, FN según indicación	153
Tabla 21: VP, FP, VN, FN según el riesgo	154

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS

Gráfico 1: Distribución del valor en la escala de Gleason	80
Gráfico 2: Distribución según el riesgo en la escala D'Amico.....	80
Gráfico 3: Tratamientos previos de los pacientes	81
Gráfico 4: Distribución de estudios con y sin hormonoterapia concomitante a la PET-TC.....	82
Gráfico 5: Indicaciones de la PET-TC colina.....	83
Figura 1: Distribución de estudios de 3 fases en el tiempo de cámara	165
Figura 2: Distribución de estudios de 2 fases en el tiempo de cámara	165

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1: Captación fisiológica de la 18F-Colina	64
Imagen 2: Estudio 93	85
Imagen 3: Estudio 132.....	86
Imagen 4: Estudio 57	87
Imagen 5: Estudio 78	88
Imagen 6: Estudio 93	89
Imagen 7: Estudio 130.....	90
Imagen 8: Estudio 34	91
Imagen 9: Estudio 58	92
Imagen 10: Estudio 68.....	93
Imagen 11: Estudio 228.....	94
Imagen 12: Estudio 1	95
Imagen 13: Estudio 20.....	96
Imagen 14: Estudio 82.....	97
Imagen 15: Estudio 146.....	98
Imagen 16: Estudio 154	99
Imagen 17: Estudio 170	100
Imagen 18: Estudio 185	101
Imagen 19: Estudio 189.....	102
Imagen 20: Estudio 237	103
Imagen 21: Estudio 240	104
Imagen 22: Estudio 48.....	110
Imagen 23: Estudio 55.....	111
Imagen 24: Estudio 61.....	112
Imagen 25: Estudio 127	113
Imagen 26: Estudio 178.....	114
Imagen 27: Estudio 173.....	115
Imagen 28: Estudio 179.....	116
Imagen 29: Estudio 5	117
Imagen 30: Estudio 6	118
Imagen 31: Estudio 10.....	119

Imagen 32: Estudio 25.....	120
Imagen 33: Estudio 39.....	121
Imagen 34: Estudio 43.....	122
Imagen 35: Estudio 49.....	123
Imagen 36: Estudio 62.....	124
Imagen 37: Estudio 67.....	125
Imagen 38: Estudio 71.....	126
Imagen 39: Estudio 77.....	127
Imagen 40: Estudio 97.....	128
Imagen 41: Estudio 83.....	129
Imagen 42: Estudio 91.....	130
Imagen 43: Estudio 103.....	131
Imagen 44: Estudio 238.....	132
Imagen 45: Estudio 129.....	133
Imagen 46: Estudio 154.....	134
Imagen 47: Estudio 156.....	135
Imagen 48: Estudio 161.....	136
Imagen 49: Estudio 163.....	137
Imagen 50: Estudio 170.....	138
Imagen 51: Estudio 171.....	139
Imagen 52: Estudio 178.....	140
Imagen 53: Estudio 186.....	141
Imagen 54: Estudio 202.....	142
Imagen 55: Estudio 203.....	143
Imagen 56: Estudio 204.....	144
Imagen 57: Estudio 210.....	145
Imagen 58: Estudio 211.....	146
Imagen 59: Estudio 213.....	147
Imagen 60: Estudio 215.....	148
Imagen 61: Estudio 221.....	149
Imagen 62: Estudio 236.....	150
Imagen 63: Estudio 243.....	151
Imagen 64: Estudio 248.....	152

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

PSA: Antígeno Prostático Específico	PR: Prostatectomía radical
FAP: Fosfatasa ácida prostática	VA: Vigilancia activa
CaP: Cáncer de próstata	AE: Actitud expectante
IARC: Agencia Internacional para la investigación del cáncer	PRR: Prostatectomía radical retropúbica
ADN: Ácido desoxirribonucleico	PRL: Prostatectomía radical laparoscópica (PRL)
IMC: Índice de masa corporal	PRAR: Prostatectomía radical con asistencia robótica
IGF: Factores de crecimiento insulínicos	RTE: Radioterapia externa
TNM: Tumor-gánglios-metástasis	RTUP: Resección transuretral de la próstata
TR: Tacto rectal	LDa: Linfadenectomía pélvica ampliada
EAU: Asociación europea de urología	RTMI: Radioterapia modulada por intensidad
ETR: Ecografía transrectal	NCCN: National Comprehensive Cancer Network
HBP: Hipertrofia benigna de próstata	IPSS: Puntuación internacional de síntomas prostáticos
V-PSA: Velocidad del PSA	DHT: 5-alfa-dihidrotestosterona
TD-PSA: Tiempo de duplicación del PSA	TPA: Tratamiento de privación androgénica
ASAP: Proliferación de acinos pequeños atípicos	BAC: Bloqueo androgénico completo
PIN: Neoplasia intraepitelial prostática.	DES: Dietilestilbestrol
RM: Resonancia magnética	ACP: Acetato de ciproterona
RMm: Resonancia magnética multiparamétrica	RT: Radioterapia
PET: Tomografía por emisión de positrones.	CaPRC: Cáncer de próstata resistente a la castración
TC: Tomografía computerizada	
S: Sensibilidad	
E: Especificidad	
GO: Gammagrafía ósea	

SPECT: Tomografía computerizada
por emisión de fotón único

MDP: Metileno difosfonato

FDG: Fluordesoxiglucosa

PSMA: Antígeno de membrana
prostático específico

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

CT: Crioterapia

BT: Braquiterapia

SPSS: Statistical Package for the Social
Sciences

FCH: ^{18}F -Colina

1. – INTRODUCCIÓN.

1.1 - CÁNCER DE PRÓSTATA.

1.1.1 – ANATOMIA.

La próstata es una glándula exocrina impar y media, exclusivamente masculina. Está situada en la pelvis, rodeada por el recto, la vejiga, los complejos periprostáticos y la vena dorsal, así como los paquetes neurovasculares que se encargan de la función eréctil, y el esfínter urinario, que controla de manera pasiva el flujo de orina.

Está compuesta de glándulas tubuloalveolares ramificadas dispuestas en lobulillos y rodeadas por un estroma. La unidad acinar comprende un compartimento epitelial compuesto de células epiteliales, basales y neuroendocrinas, y un compartimento de estroma que incluye fibroblastos y células de músculo de fibra lisa. Las células epiteliales producen antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) y fosfatasa ácida prostática (FAP). Tanto las células epiteliales como las células del estroma expresan receptores de andrógenos y dependen de estas hormonas para su proliferación. La enzima reductasa 5 α transforma la testosterona, que es el principal andrógeno circulante, en dihidrotestosterona en la próstata.

La próstata se divide en 4 regiones (1): Zona central, periférica (constituye cerca del 70% del volumen prostático normal y es donde se desarrollan el 80% de las neoplasias), de transición (se sitúa en posición central rodeando a la uretra y constituye entre el 5 y el 10% de la próstata normal, siendo con la edad el lugar de desarrollo de la hiperplasia benigna) y anterior.

El drenaje linfático presenta gran variabilidad individual, efectuándose inicialmente a la red subcapsular y posteriormente, según estudios

INTRODUCCIÓN

linfogammagráficos, a cuatro regiones (ilíaca interna, obturatriz, ilíaca externa y presacra).

La próstata recibe inervación simpática a través de las raíces espinales entre D10 y L2, parasimpáticas del plexo sacro e inervación somática a través de los nervios pudendos.

1.1.2 – EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad maligna común en el varón y su incidencia continúa aumentando en diversos países (2). Es el segundo cáncer más común y la quinta causa por mortalidad por cáncer a nivel mundial (2).

El informe GLOBOCAN 2012, publicado por parte de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), evalúa a nivel mundial sobre la incidencia, prevalencia (1,3 y 5 años) y mortalidad por cáncer de los 28 tipos más frecuentes de 184 países (el anterior informe se publicó en 2008).

Los datos de incidencia del cáncer en España en 2012 eran de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes ≥ 65 años), con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1%. La predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población ≥ 65 años .

Los 5 cánceres más frecuentes en España se representan en la tabla 1:

Tabla 1 : Frecuencia de los cánceres más frecuentes en España

	Hombre	Mujer	Ambos Sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

En hombres la incidencia más alta es para el CaP (21,7%), la mortalidad más elevada para el cáncer de pulmón (27,4%) y la prevalencia a 5 años mayor para el CaP (31,4%). El CaP ocupa el tercer puesto en mortalidad (8,6%) (2).

1.1.3 – FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo pueden dividirse en factores no modificables (mutaciones genéticas conocidas, polimorfismos o genes específicos aún no identificados) y factores externos (estilos de vida).

Un hecho importante en el CaP es que la frecuencia de detección en autopsias es prácticamente la misma en diferentes partes del mundo (3). Este hecho contrasta con la diferencia de la incidencia en el CaP clínico en los diferentes sitios del mundo, así como en las mismas razas en diferentes sitios geográficos. Estos hallazgos indican que probablemente hay factores exógenos que afectan al riesgo de progresión de lo que se denomina CaP latente a CaP clínico.

Los factores hereditarios son importantes para determinar el riesgo de desarrollar CaP clínico, mientras que los factores exógenos podrían tener un impacto importante en este riesgo.

1.1.3.1 - Edad, raza y geografía

Los tres factores de riesgo bien definidos en el CaP son la edad avanzada, la raza y la herencia genética, de los cuales la edad es el más importante.

El CaP es poco común por debajo de los 50 y raramente es letal antes de los 60 años. De hecho el 70% de las muertes relacionadas con el CaP ocurren después de los 75 años (4). El CaP tiene un rápido incremento de la incidencia a partir de los 70 años (5)(6). Sólo un 25% de los cánceres de próstata son diagnosticados por debajo de los 65 años en Europa (2).

En cuanto a la raza, en los estados unidos, los varones de raza negra (con antepasados africanos) tienen un 58% más de incidencia y un 144% más de mortalidad que los varones de raza blanca (con antepasados europeos). Sin

INTRODUCCIÓN

embargo, los varones de raza hispánica tienen un 14% menos de incidencia y un 17% menos de mortalidad que los varones de raza blanca (7).

La geografía y estilos de vida pueden influir en la incidencia del CaP y su mortalidad. En el caso de Suecia la incidencia y mortalidad del CaP es el doble que en España y 1.5 veces mayor que en Italia (8). También se ha observado como los inmigrantes pueden presentar una mayor incidencia de CaP que en sus países de origen, dependiendo del país destino (9).

1.1.3.2 - Factores genéticos y familiares

El riesgo relativo de desarrollar CaP es mayor en varones que tienen un familiar de primer grado que en aquellos que no. Además el riesgo es mayor si el familiar es un hermano en vez de el padre (10)

1.1.3.3 - Radiación

Tanto las radiaciones ionizantes como la radiación ultravioleta se han asociado al CaP, pero se necesitan más estudios para confirmar estas conexiones.

1.1.3.4 - Infecciones del tracto urinario

El riesgo de padecer CaP puede ser mayor en pacientes con historia de infecciones del tracto urinario (11). Hay evidencia del rol del *Trichomonas vaginalis* (12) y de las infecciones que causan inflamación crónica prostática en el desarrollo del CaP (13). No obstante se necesitan más estudios para determinar esta asociación.

INTRODUCCIÓN

1.1.3.5 - Tabaco

El tabaco es un factor de riesgo conocido de múltiples cánceres (14) aunque no hay una clara relación entre el tabaco y el CaP.

No obstante puede existir una modesta pero estadísticamente significativa asociación entre el consumo de cigarrillos y la muerte en CaP, con una relación dosis-respuesta. Además Fumar está relacionado con CaP agresivo (15).

1.1.3.6 - Dieta, peso, actividad física

El CaP se caracteriza por complejas alteraciones genéticas que son altamente heterogéneas y varían notablemente de paciente a paciente, incluso en el propio foco del tumor. Esta disparidad puede ser parcialmente explicada por una inestabilidad genética (16). Además el CaP se ha definido como una catástrofe epigenética, ya que varios cambios en los patrones de metilación del ADN pueden detectarse mucho antes de que el cáncer se vuelva invasivo (17), sugiriendo que los cambios epigenéticos son eventos muy importantes del inicio del tumor (18)(19).

La dieta puede influir en el inicio y progresión del CaP, y estos efectos están en parte mediados por alteraciones epigenómicas (20).

Varios estudios apoyan esta teoría. El consumo de comida rica en licopeno, tomates cocinados o selenio tiene un efecto protector, mientras que comidas ricas en calcio están relacionadas con un aumento del riesgo para el CaP (21)

Hay evidencia de que dietas específicas y componentes de la dieta que afectan el curso del CaP y el riesgo de desarrollar la enfermedad. El impacto de la dieta en el desarrollo del CaP esta, al menos en parte, unida al remodelado epigenómico (20).

Un IMC (índice de masa corporal) elevado está asociado a un incremento del CaP avanzado pero con un descenso de la enfermedad localizada (22). La vida sedentaria se ha asociado a niveles de PSA elevados, y el ejercicio con un menor riesgo de desarrollar CaP.

1.1.4 – DIAGNÓSTICO

La sospecha de CaP se va a basar principalmente en los hallazgos del TR, la concentración sérica de PSA y la ecografía transrectal (ETR).

El diagnóstico definitivo se basa en la presencia de adenocarcinoma en muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas.

El examen histopatológico también permite la gradación y determinación de la extensión del tumor.

Recientemente la EAU ha sugerido una determinación del PSA a los 40 años para tener una base sobre la que valorar la evolución. Se recomienda un *screening* con intervalos de 8 años en pacientes con $\text{PSA} \leq 1 \text{ ng/mL}$ y en pacientes mayores de 75 años con un PSA basal $\leq 3 \text{ ng/mL}$ debido al muy bajo riesgo de morir por el CaP (23).

1.1.4.1 – *Tacto rectal*

La mayor parte de los CaP se localizan en la zona periférica de la próstata y pueden detectarse mediante TR cuando el volumen es de unos 0,2 mL o mayor. Un TR sospechoso es una indicación absoluta de biopsia de próstata. En aproximadamente el 18 % de todos los pacientes se detecta un CaP a partir de un TR sospechoso aislado, con independencia de la concentración de PSA (24) . Un TR sospechoso en pacientes con un valor de PSA de hasta 2 ng/mL tiene un valor predictivo positivo del 5 %-30 % (25)

1.1.4.2 – *Antígeno prostático específico*

La determinación de la concentración del PSA ha revolucionado el diagnóstico del CaP (26). El PSA es una serina proteasa afín a la calicreína que producen casi exclusivamente las células epiteliales de la próstata. A efectos prácticos, tiene especificidad de órgano, pero no de cáncer. Por tanto, las concentraciones séricas pueden aumentar en presencia de hipertrofia benigna de próstata (HBP), prostatitis y otras enfermedades no malignas.

INTRODUCCIÓN

El valor de PSA como variable independiente es mejor factor predictivo de cáncer que los hallazgos sospechosos en el TR o la ETR (27).

La concentración de PSA es un parámetro continuo: cuanto mayor es el valor, más probabilidades hay de que exista un CaP.

Tabla 2: Relación de PSA bajo con riesgo de CaP (28)

Nivel de PSA (ng/mL)	Riesgo de CaP (%)	Riesgo de Gleason ≥ 7 CaP (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

Esto significa que no hay un valor umbral o límite superior aceptado de forma universal. Para ello se han valorado otros parámetros sobre el PSA para mejorar la especificidad.

1.1.4.2.1 – Ratio PSA libre/PSA total

El cociente de PSA libre/total (PSA l/t) es el concepto más investigado y utilizado en la práctica clínica para diferenciar entre HBP y CaP. Este cociente se utiliza para estratificar el riesgo de CaP en los varones con una concentración total de PSA entre 4 y 10 ng/mL y un TR negativo. En un estudio prospectivo multicéntrico se identificó CaP en la biopsia en el 56 % de los varones con un PSA l/t < 0,10, pero sólo en el 8 % de aquellos con un PSA l/t > 0,25 (29) . No obstante hay que resaltar que el PSA l/t no resulta clínicamente útil en caso de un valor sérico total de PSA > 10 ng/mL y en el seguimiento de los pacientes con CaP conocido.

INTRODUCCIÓN

1.1.4.2.2 – Velocidad del PSA y tiempo de duplicado del PSA

Hay dos maneras de medir el PSA en el tiempo. La velocidad del PSA (V PSA) que es el incremento absoluto anual del PSA en suero (ng/mL/año) y el tiempo de duplicación (TD-PSA) que mide el crecimiento exponencial del PSA en el tiempo, indicando un cambio relativo.

Estos dos conceptos pueden tener un rol en el pronóstico de los pacientes con CaP tratado (30)

Sin embargo, su uso es limitado en el diagnóstico del CaP debido al ruido de fondo (volumen total de la próstata, HBP), las variaciones del intervalo entre las determinaciones de PSA y la aceleración/desaceleración de la V-PSA y el TD-PSA a lo largo del tiempo. En estudios prospectivos se ha demostrado que estas determinaciones no proporcionan información adicional en comparación con el PSA solo (31–34).

1.1.4.3 – *Biopsia de próstata*

1.1.4.3.1 – Biopsia basal

La necesidad de realizar una biopsia debe estar determinada por un nivel de PSA y/o un TR sospechosos. Hay que tener en cuenta además la edad del paciente, FR y comorbilidades.

No debe indicarse biopsia con un primer PSA elevado. Debe repetirse la prueba intentando que no intervengan situaciones que puedan producir alteraciones del PSA como la prostatitis, infecciones, HBP... (35)(36)

Hoy en día se considera una medida estándar realizar la biopsia guiada por ecografía.

En las biopsias basales, los focos de obtención de muestras deben ser lo más posteriores y laterales posibles en la zona periférica de la glándula. Han de obtenerse cilindros adicionales a partir de las áreas sospechosas según el TR/ETR, eligiéndose de manera individual.

INTRODUCCIÓN

1.1.4.3.2 – Biopsias de repetición

Hay ocasiones en los que una sola biopsia no es suficiente para descartar la presencia de CaP. Las principales indicaciones de repetir la biopsia son:

- Elevación y/o PSA permanentemente elevado
- TR sospechoso
- Proliferación de acinos pequeños atípicos (ASAP), 40% de riesgo de CaP (37)
- Neoplasia prostática intraepithelial extensa , 20-30 % de riesgo de CaP (37)

El momento óptimo para repetir la biopsia es incierto. Va a depender del resultado histológico de la biopsia de ASAP basal y de una sospecha persistente de CaP (PSA alto o elevación importante, TR sospechoso, antecedentes familiares). Cuanto más tarde se practique la biopsia de repetición, mayor es la tasa de detección (38).

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado como hallazgo aislado ya no se considera indicación para repetir la biopsia (39) . Así pues, la biopsia de repetición debe ser desencadenada por otras características clínicas, como los hallazgos del TR y la concentración de PSA. Cuando la PIN es extensa (es decir, en varios focos de biopsia), podría ser un motivo para repetir precozmente la biopsia, ya que aumenta ligeramente el riesgo de CaP posterior (40).

Cuando la sospecha clínica de CaP persiste a pesar de biopsias de próstata negativas, puede utilizarse resonancia magnética (RM) para investigar la posibilidad de un CaP de localización anterior, seguido de ETR y biopsias guiadas por RM de la región sospechosa (41).

INTRODUCCIÓN

1.1.4.3.3 – Complicaciones

Tabla 3: Complicaciones por sesión de biopsia prostática (42)

Complicaciones	% de biopsias
Hematospermia	37,4
Hemorragia procedente de la uretra o vejiga urinaria (> 1 día)	14,5
Fiebre	0,8
Sepsis de origen urológico	0,3
Hemorragia rectal	2,2
Retención urinaria	0,2
Prostatitis	1,0
Epididimitis	0,7

1.1.4.4 – *Imagen*

En el diagnóstico del CaP las principales herramientas utilizadas son la ETR y la Resonancia Magnética Multiparamétrica (RMm)

1.1.4.4.1 – Ecografía transrectal

La imagen típica es el área hipoecogénica localizada en la región periférica de la próstata. No obstante este hallazgo puede no visualizarse.

La ecografía no puede sustituir a la biopsia en el diagnóstico pero si puede guiar a la hora de biopsiar zonas o lesiones sospechosas.

1.1.4.4.2 – Resonancia Magnética Multiparamétrica

La RMm tiene un excelente sensibilidad para detectar cánceres de próstata agresivos (Gleason mayor o igual a 7) (43–45)

Es particularmente útil en la detección de tumores localizados en la región anterior de la próstata, dado que normalmente es una zona no biopsiada sistemáticamente.

INTRODUCCIÓN

Al igual que la ecografía puede guiar y dirigir la biopsia de zonas sospechosas y se recomienda sobretodo, si está disponible, en las biopsias repetidas (23)

1.1.4.4.3 – PET-TC (Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computerizada)

El rol de la PET-TC (^{18}F -FDG) en la detección primaria del CaP está limitado dada la baja sensibilidad (S) y especificidad (E) en discriminar cáncer de tejido prostático normal o hiperplásico.

1.1.4.5 – *Anatomía Patológica*

El diagnóstico del CaP está basado en el examen histológico. La recomendación de los términos diagnósticos utilizados para describir los hallazgos de una biopsia de próstata se enumeran en la tabla 8 (46)

Tabla 4: Clasificación de términos en biopsia de próstata

Benigno/negativo en cuanto a neoplasia maligna. Si procede, inclúyase una descripción (por ejemplo, atrofia). Puede añadirse inflamación crónica (opcional)
Inflamación activa, negativo en cuanto a neoplasia maligna
Hiperplasia adenomatosa/adenosis atípica, sin signos de neoplasia maligna
Inflamación granulomatosa, negativo en cuanto a neoplasia maligna
PIN de alto grado, negativo en cuanto a adenocarcinoma
PIN de alto grado con glándulas atípicas sospechosas de adenocarcinoma
Foco de glándulas atípicas/lesiones sospechosas de adenocarcinoma
Adenocarcinoma

El informe anatomopatológico debe facilitar la siguiente información:

- Tipo (> 95 % de los CaP representan adenocarcinomas convencionales)
- Puntuación de Gleason
- Estadificación y estado de los bordes quirúrgicos del tumor

INTRODUCCIÓN

- Si procede, localización y grado de extensión extraprostática, presencia de invasión del cuello de la vejiga, lateralización de la extensión extraprostática o invasión de las vesículas seminales, localización y extensión de los bordes quirúrgicos positivos
- Puede facilitarse información adicional acerca de la multifocalidad, diámetro del tumor predominante y localización (zona de transición, zona periférica, asta anterior) del tumor predominante

1.1.5 – ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN

En el CaP se utilizan la clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) y las clasificaciones por grupos de riesgo.

1.1.5.1 - Clasificación TNM

La clasificación TNM de 2009 del CaP se presenta en la tabla 2 (47)

Tabla 5: Clasificación TNM del cáncer de próstata

T- Tumor primario clínico
TX El tumor primario no puede evaluarse
T0 Sin evidencia de tumor primario
T1 Tumor no evidenciado mediante tacto rectal o diagnóstico por imagen
T1a Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en $\leq 5\%$ del total de la muestra resecada
T1b Hallazgo histológico incidental de tejido tumoral en $> 5\%$ del total de la muestra resecada
T1c Tumor identificado mediante punción biopsia con aguja (por ejemplo, debido a una concentración del PSA elevado) ¹
T2 Tumor confinado a la glándula prostática
T2a Tumor confinado a $\leq 50\%$ de un lóbulo prostático
T2b Tumor confinado a $> 50\%$ de un solo lóbulo prostático
T2c Tumor que compromete ambos lóbulos prostáticos
T3 Tumor que se extiende a través de la cápsula prostática ²
T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
T3b Tumor que invade vesícula(s) seminal(es)
T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes: pared pelviana, recto, esfínteres externos, vejiga o músculos elevadores (excepto vesículas seminales)
N- Ganglios linfáticos regionales ³

INTRODUCCIÓN

NX Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0 Sin ganglios linfáticos regionales comprometidos
N1 Presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales
M- Metástasis a distancia ⁴
MX No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M0 Ausencia de metástasis a distancia
M1 Metástasis a distancia
M1a Ganglios linfáticos no regionales
M1b Huesos
M1c Otros focos

1 Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.

2 La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2.

3 Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.

4 Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.

La evaluación de la extensión principal del CaP se realiza habitualmente mediante TR, determinación del PSA y gammagrafía ósea (GO), complementada con tomografía computarizada (TC) o RM y radiografía de tórax en determinadas circunstancias.

1.1.5.2 - Estadificación del T

El primer nivel es la evaluación del estadio tumoral local, en la que la distinción entre enfermedad intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4) tiene el efecto más profundo sobre las decisiones terapéuticas.

La mayoría de los tumores son adenocarcinomas y la RM es la técnica de elección para la correcta delimitación de su extensión: infiltración capsular, invasión del paquete neurovascular e infiltración de las vesículas seminales (48).

INTRODUCCIÓN

1.1.5.3 - Estadificación del N

La estadificación N sólo debe realizarse cuando los resultados vayan a influir directamente en una decisión terapéutica. Esto suele suceder en pacientes en los que se prevén tratamientos potencialmente curativos.

Los valores altos de PSA, la enfermedad en estadio T2b-T3, una diferenciación escasa del tumor y la invasión tumoral perineural se han asociado a un mayor riesgo de metástasis ganglionares

El método de referencia para la estadificación N es la linfadenectomía quirúrgica, ya sea mediante técnicas abiertas o laparoscópicas. Cabe destacar que en estudios recientes sobre el uso de una linfadenectomía más extensa, se ha demostrado que la fosa obturatriz no siempre es la ubicación primaria de depósitos metastásicos en los ganglios linfáticos, por lo que una linfadenectomía pélvica limitada a la fosa obturatriz pasará por alto alrededor del 50 % de las metástasis ganglionares (49,50). A la hora de decidir acerca de la linfadenectomía pélvica, debe considerarse una linfadenectomía ampliada, a pesar de sus inconvenientes (requiere experiencia quirúrgica, lleva tiempo y, a menudo, origina más complicaciones que los procedimientos limitados). Además, quizá no sea capaz de identificar metástasis ganglionares, aunque estén presentes, incluso fuera de la región de la linfadenectomía ampliada (51).

Otra opción menos invasiva es la realización de la detección del ganglio centinela mediante cirugía radioguiada, aunque esta técnica en el momento actual continúa en fase experimental.

1.1.5.4 - Estadificación del M

El patrón de diseminación metastásica es hematógeno, de drenaje venoso desde la próstata a la vena cava, siendo la localización ósea la más frecuente, de predominio en columna lumbar y pelvis, con carácter blástico principalmente.

El esqueleto axial se encuentra afectado en el 85 % de los pacientes que fallecen por un CaP (52). La presencia y la extensión de las metástasis óseas reflejan con exactitud el pronóstico de un paciente dado.

Una concentración elevada de fosfatasa alcalina ósea puede indicar la presencia de metástasis óseas en el 70 % de los pacientes afectados (53). Además, la determinación de la fosfatasa alcalina ósea y el PSA al mismo tiempo aumenta la eficacia clínica hasta aproximadamente el 98 % (54). En un estudio prospectivo, un análisis de regresión múltiple demostró que la extensión de la enfermedad ósea fue la única variable que influyó en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina ósea y PSA. Sin embargo, a diferencia del PSA sérico, la fosfatasa alcalina ósea mostró una correlación estadística con la extensión de la enfermedad ósea (55). La detección precoz de metástasis óseas alertará al médico sobre las posibles complicaciones inherentes a la destrucción ósea.

A día de hoy la GO sigue siendo el método más utilizado para evaluar metástasis óseas, de modo que es superior a la evaluación clínica, las radiografías óseas, la determinación de la fosfatasa alcalina sérica y la determinación de la FAP (56,57).

Además del hueso, el CaP puede metastatizar a cualquier órgano, si bien afecta con mayor frecuencia a ganglios linfáticos distantes, pulmón, hígado, cerebro y piel. Exploración física, radiografía de tórax, ecografía, TC y RM son métodos de investigación apropiados, aunque sólo cuando los síntomas sugieren la posibilidad de metástasis en tejidos blandos.

Desde hace tiempo se reconoce la necesidad de identificar marcadores séricos fiables para mejorar la estadificación previa al tratamiento de los pacientes con CaP. En la actualidad, el PSA es el marcador de elección. Se ha comprobado que un valor de PSA antes del tratamiento superior a 100 ng/mL es el indicador aislado más importante de enfermedad metastásica, con un valor predictivo positivo del 100 % (50). Además, ha ayudado a reducir el número de pacientes con CaP recién

INTRODUCCIÓN

diagnosticado que requieren una GO. Sólo rara vez se ha observado que pacientes con una concentración sérica baja de PSA presentan metástasis óseas detectables. La correlación entre el PSA sérico y la GO en pacientes con un CaP no tratado recién diagnosticado se ha investigado en profundidad. Los resultados indican que una GO de estadificación podría ser superflua cuando la concentración sérica de PSA es inferior a 20 ng/mL en pacientes asintomáticos con tumores bien o moderadamente diferenciados. Por el contrario, en los pacientes con tumores poco diferenciados y enfermedad localmente avanzada, debería obtenerse una GO de estadificación con independencia del valor sérico de PSA (58).

1.1.5.5 - Clasificación por grupos de riesgo

Existen diversas clasificaciones por grupos de riesgo. Las más utilizadas se resumen en la siguiente tabla (59)(60)(61)(23):

Tabla 6: Clasificaciones de riesgo del cáncer de próstata

	Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	Localmente avanzado
D'Amico		PSA<10 ng/mL GS < 7 cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL GS < 7 o cT2b	PSA>20 ng/mL GS >7 o cT2c-3a	
NCCN	PSA<10 ng/mL GS < 7 cT1c, PSAD <0,15	PSA<10 ng/mL GS < 7 cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL GS 7 o cT2b-2c	PSA>20 ng/mL GS >7 o cT3a	cT3b-4
CAPRA score		< 3	3-5	6-10	
EAU		PSA<10 ng/mL GS < 7 cT1c	PSA 10-20 ng/mL GS 7 o cT2b-2c	PSA>20 ng/mL GS >7 o cT3a	

INTRODUCCIÓN

1.1.5.6 - Clasificación de Gleason (histológica)

Han sido numerosos los sistemas de clasificación propuestos para el CaP, sin embargo, el diseñado por Gleason es el de mayor aceptación a nivel internacional. Éste muestra una buena correlación inter e intra-observador.

Está basado en la determinación del grado de diferenciación glandular del tumor considerando para ello 5 patrones (1 al 5, siendo 1 el más diferenciado y 5 el menos diferenciado).

La puntuación de Gleason es la suma del grado de Gleason predominante y el segundo grado predominante (en cuanto a volumen). Cuando sólo existe un grado, se duplica el grado primario. Cuando un grado supone ≤ 5 % del volumen del cáncer, este grado no se incorpora a la puntuación de Gleason (regla del 5 %). Tanto el grado primario como el secundario deben indicarse además de la puntuación de Gleason (por ejemplo, puntuación de Gleason de 7 [4 + 3]). Se ofrece una puntuación de Gleason global cuando existen varios tumores, aunque también debe mencionarse un foco tumoral separado con una mayor puntuación de Gleason. Un grado de Gleason terciario de 4 o 5, sobre todo cuando es superior al 5 % del volumen del CaP, es un factor pronóstico desfavorable de recidiva bioquímica. También debe indicarse la presencia de grado terciario y su proporción aproximada del volumen del cáncer, además de la puntuación de Gleason.

La gradación de los adenocarcinomas prostáticos convencionales con el sistema de puntuación de Gleason (modificado) es el factor pronóstico aislado más potente del comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento.

INTRODUCCIÓN

1.1.5.7 – Estadio anatómico/grupos pronóstico

Tabla 7: Grupos pronóstico en el cáncer de próstata

Grupo	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA ≥10<20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	Any PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

1.1.6 – TRATAMIENTO

1.1.6.1 - *Tratamiento diferido (Actitud expectante/Vigilancia activa)*

El tratamiento del CaP, incluso en la enfermedad clínicamente localizada, es cada vez más complejo debido a las diversas opciones terapéuticas disponibles, que presentan una eficacia oncológica equivalente, pero efectos secundarios relacionados con el tratamiento significativamente diferentes.

Las decisiones relativas al tratamiento en cada estadio clínico y grupo de riesgo de CaP deben basarse en guías clínicas nacionales y europeas, indicando claramente la que se utilice en el proceso de toma de decisiones. Además debe ser estándar una estrategia multidisciplinar desde el comienzo en los pacientes con CaP de alto riesgo porque es muy probable que el tratamiento adyuvante sea necesario en la enfermedad localmente avanzada. Así pues, resulta aconsejable:

- Asesorar a los pacientes con CaP clínicamente localizado o de riesgo intermedio en un contexto interdisciplinar con un urólogo y un oncólogo radioterápico, teniendo en cuenta las opciones terapéuticas de prostatectomía radical (PR) con preservación nerviosa, braquiterapia en dosis bajas permanentes, radioterapia externa (RT) y vigilancia activa (VA).
- Comentar las opciones de tratamiento neoadyuvante y adyuvante para los pacientes con CaP de alto riesgo en el seno de un comité multidisciplinar preterapéutico de tumores para recomendar la opción terapéutica más adecuada, teniendo en cuenta todos los parámetros histopatológicos, funcionales e individuales de un CaP dado.
- Documentar minuciosamente la guía clínica utilizada en el proceso de toma de decisiones cuando no sea posible adoptar una estrategia multidisciplinar.

Un dato a tener en cuenta es que existe una gran diferencia entre la incidencia y la mortalidad por CaP, siendo claramente mayor la primera respecto a la segunda.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del CaP de pequeño tamaño, localizado y bien diferenciado está aumentado, en gran parte por el *screening* del PSA y las tomas de biopsia multicéntricas (62). Muchos hombres con CaP localizado no se beneficiarán del tratamiento definitivo (63) y se considera que el 45% de los pacientes con PSA elevado o positivo son candidatos para el manejo conservador (64). Es más, en pacientes con comorbilidades y una expectativa de vida limitada, los tratamientos agresivos deberían ser rechazados por disminuir la calidad de vida.

Con el fin de reducir el encarnizamiento terapéutico o el sobretratamiento se han definido dos estrategias: VA y la actitud expectante (AE).

La VA se conoce también como seguimiento activo. El objetivo principal es establecer el momento adecuado del inicio de la terapia curativa. La intención del tratamiento es curativa. Fue concebida con el propósito de reducir el ratio de pacientes sobretratados que clínicamente están dentro del grupo del CaP de muy bajo riesgo, sin dejar de pensar en un tratamiento curativo para ellos.

La EAU recomienda esta opción terapéutica en pacientes de bajo riesgo, con una esperanza de vida superior a los 10 años, cT1-2, PSA \leq 10 ng/mL, Gleason \leq 6 (23)

La AE, es también conocida como tratamiento diferido o tratamiento guiado por síntomas. Se basa en un manejo conservador hasta que aparece progresión local y/o sistémica. En este punto el paciente se tratará con cirugía, hormonoterapia y/o radioterapia para la paliación de posibles metástasis y obstrucciones de las vías urinarias.

La justificación de la AE es la observación de que el CaP suele progresar lentamente y se diagnostica en varones ancianos en los que existe una incidencia alta de comorbilidad y una elevada mortalidad competitiva relacionada. La EAU la considera una opción para tratar a los pacientes con CaP localizado y una esperanza de vida limitada, ancianos con cánceres menos agresivos o pacientes que son reacios a aceptar los efectos secundarios de un tratamiento activo.

INTRODUCCIÓN

En la siguiente tabla se resumen las dos estrategias:

Tabla 8: Vigilancia activa y actitud expectante

	Vigilancia activa	Actitud expectante
Intención del tratamiento	Curativa	Paliativa
Seguimiento	Esquema predefinido	Paciente-específico
Herramientas/marcadores utilizados	TR, PSA, biopsia repetida, RM	No definidas
Expectativa de vida	> 10 años	< 10 años
Objetivo	Minimizar la toxicidad del tratamiento sin comprometer la supervivencia	Minimizar la toxicidad del tratamiento
Tipo de paciente	Solo para pacientes de bajo riesgo	Cualquiera

1.1.6.2 - Prostatectomía radical

El tratamiento quirúrgico del CaP consiste en la PR. Esta consiste en la extirpación total de la glándula entre la uretra y la vejiga, resección de las dos vesículas seminales y tejido circundante hasta obtener un margen negativo. Puede estar acompañada de disección linfática pélvica.

En hombres con CaP localizado y con una expectativa de vida mayor de los 10 años, el fin de la PR es la erradicación de la enfermedad, intentando preservar la continencia y la potencia sexual (65). Ésta opción terapéutica no debería negarse únicamente por la edad, la estimación de la expectativa de vida es esencial.

La prostatectomía radical retropúbica (PRR) y la prostatectomía perineal se llevan a cabo a través de incisiones abiertas, aunque más recientemente se ha desarrollado la prostatectomía radical laparoscópica (PRL) mínimamente invasiva y la prostatectomía radical con asistencia robótica (PRAR).

INTRODUCCIÓN

El abordaje retropúbico se emplea con más frecuencia que el perineal, dado que permite una evaluación simultánea de los ganglios linfáticos pélvicos. Se ha señalado que la PR perineal podría dar lugar a bordes quirúrgicos positivos con más frecuencia que el abordaje retropúbico (66), aunque este hecho no se ha confirmado (67).

En una revisión sistemática detallada y reciente de la bibliografía se compararon los resultados de la PRR y la PRL/PRAR. Se llegó a la conclusión de que la PRL y la PRAR se siguieron de hemorragias y tasa de transfusiones significativamente menores, aunque los datos disponibles no fueron suficientes para demostrar la superioridad de ningún abordaje quirúrgico en cuanto a resultados funcionales y oncológicos (68).

Se ha señalado que la necesidad de tratamiento de rescate (con radioterapia externa [RTE] o tratamiento de privación androgénica) en los 6 meses siguientes a la PRL y la PRAR es mucho mayor que después de una PRR (69).

En un estudio más reciente (70), los pacientes que se sometieron a una PRL o PRAR frente a una PRR presentaron:

- Una menor duración de la estancia.
- Menos complicaciones quirúrgicas respiratorias y de otros tipos y estenosis.
- Un uso postoperatorio similar de tratamientos adicionales contra el cáncer.
- Más complicaciones genitourinarias, incontinencia y disfunción eréctil.

Evidentemente, aun cuando la PRAR está desplazando a la PRR como abordaje quirúrgico de referencia del CaP clínicamente localizado en Estados Unidos y algunas regiones de Europa, aún no está claro qué técnica es superior en cuanto a resultados oncológicos y funcionales y rentabilidad. Se necesitan ensayos prospectivos.

INTRODUCCIÓN

1.1.6.2.1 - CaP localizado de bajo riesgo: cT1-T2a, puntuación de Gleason de 2-6 y PSA < 10

Los pacientes deben ser informados en este caso de los dos principales estudios que comparan la vigilancia activa y la PR. El estudio SPCG-4 no mostró beneficios de supervivencia a los 10 años y en el estudio PIVOT no se observó que la PR redujera la mortalidad.

1.1.6.2.1.1 - CaP en estadio T1a-T1b

El CaP en estadio T1a se define como el hallazgo histológico accidental de cáncer en el 5% o menos del tejido prostático resecado (resección transuretral de la próstata [RTUP] o adenomectomía abierta).

El CaP en estadio T1b se define como la presencia de más de un 5 % de cáncer.

La decisión de ofrecer la PR en casos de cáncer incidental debe estar basada en la estimación de la probabilidad de progresión clínica comparada con el riesgo relativo de la terapia y su beneficio potencial en la supervivencia. En pacientes con una larga esperanza de vida (especialmente en casos de tumores pobremente diferenciados) la PR debe ser considerada.

1.1.6.2.1.2 - CaP en estadio T1c y T2a

Sin embargo, en general, la PR debe recomendarse en los pacientes con tumores T1c, teniendo presente que se descubrirán tumores más avanzados en la mayoría de ellos. Se debe ofrecer PR a los pacientes con tumores T2a y una esperanza de vida de 10 años porque el 35 %-55 % de ellos presentará progresión de la enfermedad después de 5 años si no reciben tratamiento. Cuando se propone AE por un cáncer T2 de bajo grado, hay que recordar que la evaluación preoperatoria del grado tumoral mediante biopsia por punción suele ser poco fiable (71).

No se precisa una linfadenectomía pélvica ampliada (LDa) en el CaP localizado de bajo riesgo, dado que el riesgo de ganglios linfáticos positivos no supera el 7 % (72).

INTRODUCCIÓN

1.1.6.2.2 - CaP localizado de riesgo intermedio: cT2b-T2c, puntuación de Gleason de 7 o PSA de 10-20

La PR es uno de los tratamientos de referencia recomendados para los pacientes con CaP de riesgo intermedio y una esperanza de vida superior a 10 años (73). El pronóstico es excelente cuando el tumor se encuentra limitado a la próstata según el examen anatomopatológico (74,75).

Se ha propuesto una política de AE para algunos pacientes con tumores localizados de riesgo intermedio (76). No obstante, cuando el tumor es palpable o visible en las pruebas de imagen y sigue estando clínicamente limitado a la próstata, cabe esperar progresión de la enfermedad en la mayoría de los supervivientes a largo plazo.

En el CaP localizado de riesgo intermedio ha de realizarse una LDa cuando el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos supera el 7 % (72). En todos los demás casos puede omitirse la LDa, lo que supone aceptar un riesgo bajo de pasar por alto ganglios positivos.

Ya no debe practicarse una linfadenectomía limitada, dado que pasa por alto al menos la mitad de los ganglios afectados.

1.1.6.2.3 - CaP localizado de alto riesgo: cT3a, puntuación de Gleason de 8-10 o PSA > 20

No existe un claro consenso en cuanto al tratamiento óptimo en varones con CaP de alto riesgo. Las decisiones en la elección de la PR como terapia local deben estar basadas en la mejor evidencia clínica. Siempre y cuando no haya invasión del esfínter uretral o unión del tumor a la pared pélvica, la PR es un primer paso razonable en pacientes con un volumen tumoral bajo. Las decisiones deben ser tomadas en un manejo multidisciplinar tras la valoración de los riesgos y beneficios de cada terapia por parte del propio paciente.

En el CaP localizado de alto riesgo ha de realizarse una LDa ya que el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos está entre el 15-40% (77)

INTRODUCCIÓN

1.1.6.2.4 - CaP localizado de muy alto riesgo: cT3b-T4 N0 o cualquier T, N1

Al igual que en el caso del alto riesgo, no existe un claro consenso en cuanto a cual es el tratamiento óptimo.

También debe realizarse una LDa en todos estos casos ya que el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos es del 21-49% (78).

La LDa incluye la extirpación de los ganglios en arteria y venas iliacas externas, fosa obturatriz, y cadena iliaca interna.

Aparte de estadificar, la LDa puede tener intención curativa en pacientes con metástasis ganglionares (79).

La terapia hormonal neoadyuvante (es una terapia dada antes de la PR) no aumenta la supervivencia general o supervivencia libre de enfermedad pero si disminuye el ratio de márgenes positivos.

1.1.6.3 - Radioterapia definitiva

No se han realizado estudios aleatorizados en los que se compare la PR con la RT o la braquiterapia en el tratamiento del CaP localizado. Sin embargo, se acepta el consenso de que la RT o braquiterapia ofrecen los mismos resultados de supervivencia, con al menos la misma calidad de vida que la PR.

La radioterapia modulada por intensidad (RTMI) es el *gold estándar* en la actualidad para la RT.

Sea cual sea la técnica utilizada, la elección del tratamiento debe basarse en una estrategia multidisciplinar y ha de tenerse en cuenta lo siguiente:

- Clasificación TNM de 2009.
- Puntuación de Gleason definida en un número suficiente de biopsias con trocar (al menos 12).
- Valor basal de PSA.

INTRODUCCIÓN

- Edad del paciente.
- Enfermedades coexistentes, esperanza de vida y calidad de vida del paciente.
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y/o la clasificación del factor pronóstico D'Amico.

1.1.6.3.1 - Aspectos técnicos de la RT

Los datos anatómicos, adquiridos explorando al paciente en una posición de tratamiento, se transfieren al sistema de planificación del tratamiento 3D (tres dimensiones), en el que se visualiza el volumen diana clínico, a lo que se añade un margen de seguridad (circundante). En el momento de la irradiación, un colimador multiláminas adapta de forma automática y, en caso de RTMI, continua los contornos del volumen diana observados con cada haz. La verificación en tiempo real del campo de irradiación mediante la imagen portal posibilita la comparación de los campos tratado y simulado y la corrección de las desviaciones cuando el desplazamiento es superior a 5 mm. La radioterapia conformada tridimensional (RTC-3D) mejora el control local al incrementar la dosis sin aumentar el riesgo de morbilidad.

1.1.6.3.2 - Aumento de la dosis

Antes de la llegada de la RTC-3D, la dosis en la próstata era de 64 Gy en fracciones de 2 Gy. Con la RCT-3D, y más recientemente con la RTMI, el aumento de la dosis por encima de ese límite ha sido posible sin aumentar la comorbilidad. Varios estudios han demostrado que hay un impacto importante en la supervivencia a 5 años sin recidiva bioquímica en aquellos pacientes tratados con 76-80 Gy (80-82). Si bien no aumenta la supervivencia global, si recalcan la supervivencia sin recidiva bioquímica.

En la actualidad se recomienda una dosis mayor o igual a 74Gy para la RT junto con terapia hormonal

INTRODUCCIÓN

1.1.6.3.3 - Terapia hormonal adyuvante o neoadyuvante

Varios estudios han mostrado que en algunos pacientes con CaP no metastásico la RT en solitario es peor que la combinada con tratamiento hormonal (82).

1.1.6.3.4 - Irradiación de ganglios linfáticos

En el CaP localizado de alto riesgo la invasión de ganglios es un factor pronóstico negativo y es necesario el tratamiento sistémico médico, ya que la RT sola es insuficiente (83)

No hay clara evidencia que indique la radiación profiláctica (46-50 Gy) de los ganglios linfáticos en casos de alto riesgo .

Es posible que sea necesaria la LDa para determinar a que pacientes dársele o no. Los resultados de la linfadenectomía separarán a los pacientes N0 de los N1, dando RT pélvica en pacientes N1 junto a tratamiento hormonal de largo plazo.

1.1.6.3.5 - Braquiterapia transperineal

Es una técnica segura y efectiva. Esta indicada en los siguientes casos:

- Estadio cT1b - T2a N0, M0.
- Puntuación de Gleason ≤ 6 determinada en un número suficiente de biopsias aleatorias.
- Valor de PSA inicial ≤ 10 ng/mL.
- ≤ 50 % de los cilindros de biopsia afectados por el cáncer.
- Volumen prostático < 50 cm³.
- Puntuación internacional de síntomas prostáticos (IPSS) ≤ 12 .

Los pacientes con CaP localizado de bajo riesgo son los candidatos más idóneos a recibir braquiterapia con tasas de dosis baja.

En la enfermedad T1-2 N0 M0, las tasas de recidiva bioquímica a los 5 años son semejantes con la implantación de semillas permanentes, RT en dosis altas (> 72 Gy), semillas/RTE combinadas y PR según un estudio de 2.991 pacientes

INTRODUCCIÓN

consecutivos diagnosticados de CaP localizado T1-2 tratados entre 1990 y 1998 en la *Cleveland Clinic Foundation* y el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* con al menos un año de seguimiento (84)

1.1.6.3.6 - Toxicidad tardía

Hay que informar a los pacientes acerca de la toxicidad genitourinaria o intestinal tardía que puede surgir y del efecto de la radiación sobre la función eréctil.

Tabla 9: Incidencia de toxicidad tardía según el grado del RTOG (85)

Toxicidad	Grado 2		Grado 3		Grado 4		Toxicidad importante de cualquier tipo (> grado 2)	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Cistitis	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Hematuria	18	4,7	0	0	0	0	18	4,7
Estenosis urinaria	18	4,7	5	1,3	4	1	27	7,1
Incontinencia urinaria	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Toxicidad GU total	47	12,4	9	2,3	4†	1†	60	15,9
Proctitis	31	8,2	0	0	0	0	31	8,2
Diarrea crónica	14	3,7	0	0	0	0	14	3,7
Obstrucción del intestino delgado	1	0,2	1	0,2	0	0	2	0,5
Toxicidad digestiva total	36	9,5	1	0,2	0	0	37	9,8
Edema de los miembros inferiores	6	1,5	0	0	0	0	6	1,5
Toxicidad global*	72	19,0	10	2,7	4	1	86	22,8

1.1.6.3.7 - RTE inmediata tras PR

La invasión extracapsular (pT3), un Gleason >7 y márgenes quirúrgicos positivos, están asociados con un riesgo de recurrencia local de hasta el 50% en 5 años (86).

Por tanto, a los pacientes clasificados como pT3 pN0 con un riesgo elevado de recidiva local tras la PR debido a bordes positivos, rotura de la cápsula o invasión de las vesículas seminales que presentan un valor de PSA < 0,1 ng/mL se les pueden ofrecer dos opciones en el marco de un consentimiento informado:

INTRODUCCIÓN

- Radioterapia inmediata sobre el lecho quirúrgico (87) al recuperar la función urinaria.
- Vigilancia clínica y biológica seguida de radioterapia de rescate cuando el PSA sea superior a 0,5 ng/mL (88)

1.1.6.4 – Terapia hormonal

Desde los estudios fundamentales de Huggins y Hodges, las estrategias que suprimen los andrógenos se han convertido en el pilar del tratamiento del CaP avanzado. Más recientemente, sin embargo, se ha producido un cambio a un uso cada vez mayor del tratamiento hormonal en varones jóvenes con enfermedad más precoz (es decir, no metastásica) o recidivante después de un tratamiento definitivo, ya sea como tratamiento en monoterapia primario o como parte de una estrategia multimodal (89).

Las células prostáticas dependen fisiológicamente de los andrógenos para estimular su crecimiento, función y proliferación. La testosterona, aunque no es oncogénica, sí es esencial para el crecimiento y la perpetuación de las células tumorales (90). Los testículos son el origen de la mayor parte de los andrógenos, de modo que tan sólo el 5-10 % (androstenediona, dihidroepiandrosterona y sulfato de dihidroepiandrosterona) deriva de la biosíntesis suprarrenal.

La secreción de testosterona está regulada por el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. La luteolibarina (LHRH) hipotalámica estimula la adenohipófisis para que libere lutropina (LH) y folitropina (FSH). La lutropina estimula las células de Leydig de los testículos para que secreten testosterona. En el interior de las células prostáticas, la enzima 5- α -reductasa transforma la testosterona en 5- α -dihidrotestosterona (DHT), que es un estimulador androgénico unas 10 veces más potente que la molécula original (91).

La testosterona circulante se aromatiza y transforma a nivel periférico en estrógenos, los cuales, junto con los andrógenos circulantes, ejercen un control por retroalimentación negativa sobre la secreción hipotalámica de LH.

INTRODUCCIÓN

Cuando las células prostáticas son privadas de la estimulación androgénica, sufren apoptosis (muerte celular programada). Cualquier tratamiento que provoque finalmente una supresión de la actividad androgénica se denomina tratamiento de privación androgénica (TPA).

Existen varios tipos de tratamientos hormonales, y la privación androgénica puede lograrse de diferentes maneras:

- Supresión de la secreción de andrógenos testiculares mediante castración quirúrgica o médica.
- Inhibición de la acción de los andrógenos circulantes a nivel de sus receptores en las células prostáticas con compuestos competidores que se denominan antiandrógenos.

Además, estos dos métodos de privación androgénica pueden combinarse para conseguir lo que normalmente se conoce como bloqueo androgénico completo (BAC).

1.1.6.4.1 -Tratamiento reductor de la testosterona (castración)

La castración quirúrgica sigue siendo el método de referencia de TPA con el que se valoran todos los demás tratamientos. La eliminación de la fuente testicular de andrógenos origina un descenso considerable de las concentraciones de testosterona e induce un estado de hipogonadismo, aunque persiste una concentración muy baja de testosterona (conocida como concentración de castración).

La concentración de castración habitual es < 50 ng/dL. Se definió hace más de 40 años, cuando el análisis de la concentración de testosterona se encontraba limitado. Sin embargo, según los métodos de análisis actuales con quimioluminiscencia, el valor medio de la testosterona tras la castración quirúrgica es de 15 ng/dL (92).

INTRODUCCIÓN

La orquiectomía bilateral, ya sea total o mediante una técnica subcapsular (es decir, con conservación de la túnica albugínea y el epidídimo), se trata de una intervención quirúrgica sencilla y prácticamente sin complicaciones que es fácil de realizar bajo anestesia local (93).

Representa la forma más rápida de alcanzar la concentración de castración, habitualmente en menos de 12 horas.

El principal inconveniente de la orquiectomía es que puede generar efectos psicológicos negativos. Algunos pacientes la consideran una agresión inaceptable de su virilidad. Además, es irreversible y no permite un tratamiento intermitente.

1.1.6.4.2 -Estrógenos

Los estrógenos causan castración química por diferentes mecanismos:

- Regulación a la baja de la secreción de LHRH.
- Inactivación de los andrógenos.
- Inhibición directa de la función de las células de Leydig.

1.1.6.4.2.1 - Dietilestilbestrol

El dietilestilbestrol (DES) fué el estrógeno más utilizado en el CaP. En los estudios iniciales de la *Veterans Administration Co-operative Urological Research Group* (VACURG) (94) se analizó el uso de DES oral en una dosis de 5 mg/día (dado que fue la dosis utilizada en el BAC). Sin embargo, el tratamiento con esta dosis se asoció a una morbilidad elevada de origen cardiovascular debido al metabolismo hepático de primer paso y a la formación de metabolitos trombógenos. Por consiguiente, se analizaron dosis orales más bajas (1 y 3 mg) (95). Ambas dosis depararon una eficacia terapéutica equiparable a la de la orquiectomía bilateral, aunque DES, 3 mg, siguió asociándose a una cardiotoxicidad alta. Sin embargo, aun cuando DES, 1 mg, tuvo muchos menos acontecimientos cardiovasculares adversos que DES, 5 mg, los efectos secundarios de 1 mg de DES siguieron siendo significativamente mayores que con la castración.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad todavía hay un especial interés en usar estrógenos en el tratamiento del CaP ya que la supresión de testosterona no está relacionada con pérdida de densidad mineral ósea ni con deterioro cognitivo (96). Es más, el uso de los estrógenos en el tratamiento del CaP resistente a la castración está relacionado con una respuesta del PSA de hasta el 86% de los pacientes.

Se han utilizado dos estrategias para intentar neutralizar la cardiotoxicidad, que es el principal inconveniente del tratamiento con estrógenos:

- Vía parenteral de administración, con lo que se evita el metabolismo hepático de primer paso.
- Fármacos protectores cardiovasculares.

1.1.6.4.3 - Agonistas de la LHRH

Los agonistas de la LHRH de acción retardada (buserelina, goserelina, leuprorelina y triptorelina) se han utilizado en el CaP avanzado durante más de 15 años y, en la actualidad, son las principales formas de TPA (89,97).

Son análogos sintéticos de la LHRH que generalmente se administran en forma de inyecciones de liberación retardada en un régimen cada 1, 2, 3 o 6 meses, lo que estimula inicialmente los receptores hipofisarios de LHRH e induce un aumento pasajero de la liberación de LH y FSH.

Este hecho eleva la producción de testosterona (conocido como 'oleada de testosterona' o fenómeno de estimulación '*flare-up*'), que comienza unos 2-3 días después de la primera inyección y persiste aproximadamente durante la primera semana de tratamiento.

La exposición crónica a agonistas de la LHRH provoca, con el tiempo, una regulación a la baja de los receptores de LHRH. Este hecho suprime la secreción hipofisaria de LH y FSH y la producción de testosterona de modo que la concentración de testosterona disminuye a cifras de castración en el plazo de 2-4 semanas (98). Sin embargo, alrededor del 10 % de los pacientes tratados con agonistas de la LHRH no alcanza la concentración de castración (99).

INTRODUCCIÓN

Hoy día, los agonistas de la LHRH han pasado a ser el producto referencia en el tratamiento hormonal porque evitan las molestias físicas y psicológicas asociadas a la orquiectomía y carecen de la cardiotoxicidad potencial asociada a DES. Sin embargo, las principales preocupaciones relacionadas con la administración de agonistas de la LHRH son los efectos potencialmente perjudiciales asociados al fenómeno de estimulación en la enfermedad avanzada, a saber, incremento del dolor óseo, obstrucción aguda de la salida de la vejiga, insuficiencia renal obstructiva, compresión de la médula espinal y episodios cardiovasculares mortales por un estado de hipercoagulabilidad.

1.1.6.4.4 - Antagonistas de la LHRH

Los antagonistas de la LHRH se unen de manera inmediata y competitiva a los receptores de LHRH de la hipófisis. El efecto consiste en un descenso rápido de las concentraciones de LH, FSH y testosterona sin estimulación alguna.

1.1.6.4.5 - Antiandrógenos

Los antiandrógenos compiten con la testosterona y la DHT a nivel del receptor presente en el núcleo de la célula prostática, lo que favorece la apoptosis e inhibe el crecimiento del CaP (100).

Estos compuestos orales se clasifican según su estructura química en esteroideos (por ejemplo, acetato de ciproterona (ACP), acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona) y no esteroideos o puros (por ejemplo, nilutamida, flutamida y bicalutamida).

Ambos tipos compiten con los andrógenos a nivel del receptor. Ésta es la única acción de los antiandrógenos no esteroideos. Sin embargo, además, los antiandrógenos esteroideos tienen propiedades progestágenas debido a una inhibición central de la hipófisis. Por consiguiente, los antiandrógenos no esteroideos no disminuyen las concentraciones de testosterona, que se mantienen normales o, por el contrario, se elevan ligeramente.

INTRODUCCIÓN

1.1.6.4.5.1 - Antiandrógenos esteroideos

Estos compuestos son derivados sintéticos de la hidroxiprogesterona. Además de producir un bloqueo periférico de los receptores de andrógenos, tienen propiedades progestágenas e inhiben la liberación de gonadotropinas (LH y FSH) y suprimen la actividad suprarrenal.

Dado que los antiandrógenos esteroideos disminuyen las concentraciones de testosterona, los principales efectos secundarios farmacológicos consisten en pérdida de libido y disfunción eréctil, mientras que la ginecomastia es muy rara. Los efectos secundarios no farmacológicos son toxicidad cardiovascular (4-40 % con ACP) y hepatotoxicidad.

1.1.6.4.5.2 - Antiandrógenos no esteroideos

El uso de antiandrógenos no esteroideos en monoterapia se ha promovido a tenor de una mejora de la calidad de vida y el cumplimiento terapéutico en comparación con la castración. No inhiben la secreción de testosterona y se afirma que conservan la libido, el rendimiento físico general y la densidad mineral ósea (101). Aunque no se han comparado directamente en un contexto de monoterapia, la intensidad de los efectos secundarios farmacológicos, a saber, ginecomastia, dolor mamario y sofocos, parece similar con los tres antiandrógenos no esteroideos disponibles. Sin embargo, hay diferencias en los efectos secundarios no farmacológicos, de modo que la bicalutamida muestra un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable que nilutamida y flutamida (102). Los tres fármacos comparten una hepatotoxicidad común, por lo que han de vigilarse las enzimas hepáticas con regularidad.

INTRODUCCIÓN

1.1.6.4.6 - Principales efectos secundarios del TPA

- Función sexual (pérdida de libido y disfunción eréctil)
- Sofocos (efecto secundario más frecuente)
- Fracturas óseas no metastásicas
- Obesidad y sarcopenia
- Síndrome metabólico
- Enfermedad cardiovascular

1.1.7 – RESUMEN DE LAS GUÍAS EN EL TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Tabla 10: Resumen de la guía de la EAU del tratamiento del cáncer de próstata (23,103)

Estadio	Tratamiento	Comentarios
T1a	Actitud expectante	Pacientes con expectativa de vida <10 años Tratamiento estándar para adenocarcinomas con Gleason ≤6 y 7
	Vigilancia activa	Pacientes con expectativa de vida >10 años
	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes jóvenes con larga expectativa de vida, sobretodo en Gleason ≥7
	Radioterapia	Opcional en pacientes jóvenes con larga expectativa de vida, en particular en tumores pobremente diferenciados
	Hormonal	No es una opción
	Combinación	No es una opción
T1b-T2b	Actitud expectante	Pacientes con expectativa de vida <10 años
	Vigilancia activa	Pacientes con cT1c-cT2a, PSA <10 ng/mL, Gleason ≤6, ≤2 biopsias positivas, ≤50% de afectación tumoral en cada biopsia
T1a-T2c	Actitud expectante	Pacientes con expectativa de vida <10 años y Gleason ≤7
	Prostatectomía radical	Tratamiento de referencia de los pacientes con una esperanza de vida > 10 años que acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Opcional en pacientes pT1a
	Radioterapia	Pacientes con una esperanza de vida > 10 años que acepten las complicaciones relacionadas con el tratamiento. Pacientes con contraindicaciones de la cirugía. Pacientes con condición física deficiente, una esperanza de vida de 5-10 años y tumores poco diferenciados (se recomienda un tratamiento combinado)
	Braquiterapia	La braquiterapia puede considerarse en caso de CaP de bajo riesgo, pacientes con un volumen prostático ≤ 50 ml y un IPSS ≤ 12.
	Hormonal	Pacientes sintomáticos, que necesiten paliación de los síntomas, no aptos para un tratamiento curativo. Los antiandrógenos se asocian a una peor evolución que la 'actitud expectante' y no se recomiendan.
	Combinación	En pacientes de alto riesgo, el tratamiento hormonal neoadyuvante (THN) y el tratamiento hormonal concomitante + radioterapia provocan un aumento de la supervivencia global.

INTRODUCCIÓN

T3-T4	Actitud expectante	Opción en los pacientes asintomáticos con tumores T3 bien y moderadamente diferenciados, una esperanza de vida < 10 años que no son aptos para un tratamiento local y Gleason ≤7.
	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes seleccionados con tumores T3a, PSA < 20 ng/mL, puntuación de Gleason en la biopsia ≤ 8 y una esperanza de vida > 10 años.
	Radioterapia	T3 con una esperanza de vida > 5-10 años. El aumento de la dosis > 74 Gy parece beneficioso. Debe recomendarse una combinación con tratamiento hormonal
	Hormonal	Pacientes sintomáticos con tumores T3-T4 extensos, concentración elevada de PSA (> 25-50 ng/ml) y TD-PSA < 1 año. A petición del paciente, pacientes con condición física deficiente.
	Combinación	La supervivencia global mejora con el tratamiento hormonal concomitante y adyuvante (3 años) combinado con radioterapia externa.
N+, M0	Actitud expectante	Pacientes asintomáticos. A petición del paciente (PSA < 20-50 ng/ml), TD-PSA > 12 meses. Se precisa un seguimiento muy estrecho.
	Prostatectomía radical	Opcional en pacientes seleccionados con una esperanza de vida > 10 como parte de un tratamiento multimodal.
	Radioterapia	Opcional en pacientes seleccionados con una esperanza de vida > 10 años, es obligatorio un tratamiento combinado con privación androgénica adyuvante durante 3 años.
	Hormonal	Tratamiento estándar tras linfadenectomía ampliada. Únicamente se usará como monoterapia en pacientes que no puedan recibir tratamiento local de cualquier tipo.
	Combinación	No es una opción. A petición del paciente
M+	Actitud expectante	No es una opción de referencia. Puede deparar una peor supervivencia o más complicaciones que el tratamiento hormonal inmediato. Se precisa un seguimiento muy estrecho.
	Prostatectomía radical	No es una opción
	Radioterapia	No es una opción con intención curativa. Opción terapéutica en combinación con privación androgénica para controlar los síntomas locales derivados del cáncer.
	Hormonal	Tratamiento de referencia. Obligatorio en los pacientes sintomáticos.

1.1.8 - SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

1.1.8.1 - Definición

Se define como tratamiento curativo a la PR o la RT, ya sea externa o una técnica intersticial, o cualquier combinación de ellas.

Es un hecho que van a aparecer recidivas en un número considerable de pacientes tratados con intención curativa en diversos momentos después del tratamiento primario.

Es importante realizar un seguimiento de los mismos dada la posibilidad de realizar un tratamiento con intención curativa de segunda línea y la posibilidad de empezar con tratamiento hormonal precoz tras el fracaso.

Los procedimientos indicados en las visitas de seguimiento varían en función de la situación clínica.

Las exploraciones que se comentan a continuación se utilizan sistemáticamente para detectar la progresión del CaP o enfermedad residual.

La concentración de PSA y, en último término, el TR son las únicas pruebas que hay que realizar sistemáticamente.

Los antecedentes específicos de la enfermedad han de ser obligatorios en todas las visitas de seguimiento y deben incluir aspectos psicológicos, signos de progresión de la enfermedad y complicaciones relacionadas con el tratamiento

1.1.8.2 - Monitorización del PSA

Hoy en día el PSA es el biomarcador más barato y más usado para el seguimiento y monitorización del tratamiento. No obstante una de las limitaciones del PSA es que no puede distinguir entre recidiva local o a distancia.

INTRODUCCIÓN

La determinación del PSA es una de las piedras angulares en el seguimiento después del tratamiento curativo.

Hay diferencias en lo que cabe esperar tras la PR y la RT, pero la recidiva del PSA casi siempre precede a la recidiva clínica después de uno u otro tratamiento.

A la hora de definir la progresión del PSA hay que diferenciar entre la PR y la RT. En el caso de la PR parece que dos valores consecutivos de 0,2 ng/mL o más representan un cáncer recidivante según el consenso internacional (104,105). Otros autores han defendido un umbral aún mayor de 0,4 ng/mL para definir mejor a los pacientes con un riesgo elevado de progresión clínica (106).

En cuanto a la RT según el consenso del RTOG-ASTRO de 2006 el fracaso de la RT consiste en un aumento de 2 ng/mL por encima del nadir (valor mínimo) de PSA después del tratamiento (107). Esta definición es aplicable a los pacientes tratados con o sin tratamiento hormonal.

1.1.8.2.1 – Seguimiento del PSA después de la PR

Cabe esperar que el PSA sea indetectable 6 semanas después de una PR satisfactoria (108).

Un valor de PSA persistentemente elevado significa que sigue habiendo tejido productor de PSA en el organismo.

En los pacientes tratados mediante PR, normalmente se piensa que este hecho obedece a un cáncer residual por micrometástasis no detectadas o indetectables de antemano o a enfermedad residual en la pelvis debida posiblemente a unos bordes quirúrgicos positivos.

Una concentración de PSA que aumenta con rapidez (velocidad del PSA alta, tiempo de duplicación del PSA corto) indica metástasis a distancia, mientras que una concentración de PSA que aumenta más tarde y con lentitud tiene más probabilidades de indicar una recidiva local de la enfermedad.

El tiempo hasta la recidiva del PSA y la diferenciación del tumor también son factores predictivos importantes que distinguen entre recidiva local y sistémica (109).

INTRODUCCIÓN

Se ha comprobado que tanto el fracaso del tratamiento local como las metástasis a distancia aparecen con concentraciones indetectables de PSA. Es un hecho muy raro y aparece casi exclusivamente en pacientes con una anatomía patológica desfavorable (tumores indiferenciados) (110). Esto supone que, en los pacientes con una anatomía patológica relativamente favorable (< pT3, pN0, puntuación de Gleason < 8), la determinación del PSA, junto con los antecedentes específicos de la enfermedad, podría mantenerse como la única prueba de seguimiento después de la prostatectomía radical.

1.1.8.2.2 – Seguimiento del PSA tras la RT

La concentración de PSA disminuye lentamente después de la RT en comparación con la PR.

El valor umbral óptimo de un nadir de PSA favorable tras la radioterapia suscita cierta controversia. La consecución de un nadir de PSA inferior a 0,5 ng/mL parece asociarse a una evolución favorable (111).

El intervalo antes de alcanzar el nadir de PSA puede ser muy largo y, en ocasiones, llegar a tardar 3 años o más.

Tras la RT, el tiempo de duplicación del PSA se ha correlacionado con el foco de recidiva; los pacientes con recidiva local presentaron un tiempo de duplicación de 13 meses en comparación con 3 meses en aquellos con recidiva a distancia (112).

1.1.8.3 – *Tacto rectal*

El TR se realiza para comprobar si existen signos de recidiva local de la enfermedad.

Es muy difícil interpretar los hallazgos del TR tras el tratamiento curativo, especialmente después de la RT. Un nódulo recién detectado debe plantear la sospecha de recidiva local.

Es posible una recidiva local tras el tratamiento curativo sin un aumento concomitante de la concentración de PSA (110). Sin embargo, este hecho sólo se ha confirmado en pacientes con una anatomía patológica desfavorable, es decir, en

INTRODUCCIÓN

aquellos con tumores indiferenciados. Por tanto, la determinación del PSA y el TR constituyen la combinación más útil de pruebas como exploración inicial en el seguimiento después de la RT o la PR, si bien es posible que la determinación del PSA sea la única prueba en los casos con anatomía patológica favorable (112).

1.1.8.4 -*Ecografía transrectal, gammagrafía ósea, tomografía computerizada (TC), resonancia magnética (RM), PET-TC Colina*

Las pruebas de imagen no están indicadas en el seguimiento de rutina del CaP localizado. Únicamente están justificadas en pacientes con fallo bioquímico o con síntomas de recaída en los que los hallazgos afecten a las decisiones terapéuticas.

1.1.8.5 -*Recomendaciones de seguimiento de la EAU (103)*

- En los pacientes asintomáticos, los antecedentes específicos de la enfermedad y una determinación del PSA complementada con un TR son las pruebas recomendadas en el seguimiento sistemático. Deben realizarse a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento, luego cada 6 meses hasta los 3 años y, posteriormente, de forma anual.
- Después de una PR, una concentración sérica de PSA superior a 0,2 ng/ ml puede asociarse a enfermedad residual o recidivante.
- Después de la RT, una elevación del PSA más de 2 ng/ml por encima del nadir de PSA, es el signo más fiable de enfermedad persistente o recidiva.
- Tanto un nódulo palpable como una elevación de la concentración sérica de PSA pueden ser signos de recidiva local.
- No se recomienda la realización sistemática de técnicas de imagen en los pacientes asintomáticos. Cuando un paciente presente dolor óseo ha de contemplarse la realización de pruebas de imagen con independencia de la concentración sérica de PSA.

1.1.9 – SEGUIMIENTO TRAS TRATAMIENTO HORMONAL

Un número importante de pacientes tratados con tratamiento hormonal presenta tumores metastáticos o localmente avanzados en el momento del diagnóstico. Este hecho afectará al esquema de seguimiento porque la recidiva bioquímica suele asociarse a una progresión sintomática rápida.

Los principales objetivos del seguimiento de estos pacientes son controlar la respuesta al tratamiento, garantizar que se cumple el tratamiento, detectar posibles complicaciones del tratamiento hormonal y orientar las modalidades de tratamiento sintomático paliativo en el momento del escape hormonal.

Es importante aclarar qué pruebas complementarias son útiles en las diferentes etapas de la enfermedad, para así evitar aquellos exámenes innecesarios a los pacientes y los gastos excesivos. Hoy en día, basado en el conocimiento actual, no es posible formular una guía clínica de nivel 1 para el seguimiento del tratamiento hormonal.

A continuación se exponen los diferentes métodos de seguimiento:

1.1.9.1 – Control del PSA

El PSA constituye un buen marcador para seguir la evolución del CaP metastático. La concentración inicial de PSA refleja la extensión de la enfermedad metastásica, aunque algunos tumores poco diferenciados no secretan PSA.

Después de la fase inicial de respuesta al tratamiento hormonal, los pacientes deben ser vigilados periódicamente para detectar y tratar las posibles complicaciones del escape endocrino, ya que la progresión clínica de la enfermedad se produce tras una mediana de 12-18 meses de tratamiento en los pacientes con tumores en estadio M1.

Se ha comprobado que el control periódico del PSA en pacientes asintomáticos permite detectar antes el escape bioquímico, ya que la elevación de la

INTRODUCCIÓN

concentración de PSA suele preceder a la aparición de síntomas clínicos en varios meses. Sin embargo, ha de destacarse que la concentración de PSA no es un marcador fiable del escape y no puede emplearse sola como prueba de seguimiento.

Los pacientes que muestran una buena respuesta del PSA tienen una mayor supervivencia (113)

1.1.9.2 – Control de la creatinina, hemoglobina y función hepática

El control de la creatinina tiene cierta utilidad porque puede detectar una obstrucción de las vías urinarias superiores en pacientes con cáncer avanzado que podrían necesitar alivio mediante, por ejemplo, nefrostomía percutánea o endoprótesis en doble J.

La hemoglobina y las pruebas de función hepática pueden indicar progresión de la enfermedad o toxicidad del tratamiento hormonal, lo que puede conllevar a la interrupción del tratamiento hormonal (por ejemplo, hepatotoxicidad por antiandrógenos no esteroideos).

Ha de tenerse en cuenta el hecho de que las cifras de hemoglobina disminuirán en un 20 % con la privación androgénica (114).

La fosfatasa alcalina y sus isoenzimas específicas del hueso pueden utilizarse para controlar a los pacientes con enfermedad en estadio M1b. Estos marcadores tienen la ventaja de no verse influidos directamente por el tratamiento hormonal en comparación con el PSA.

Hay que recordar que el incremento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina también puede deberse a osteoporosis inducida por la privación androgénica (115). En esta situación puede ser útil la determinación de la fosfatasa alcalina específica del hueso.

1.1.9.3 – Control de la testosterona

La determinación de la concentración sérica de testosterona, así como la concentración sérica de PSA, debería formar parte de la práctica clínica en los varones que reciben tratamiento con LHRH. El momento de realización de las determinaciones de testosterona no está definido claramente.

1.1.9.4 – Control de problemas metabólicos

Se deben valorar las alteraciones de la densidad mineral ósea y cardiopatías.

El TPA resulta beneficioso en los pacientes con CaP, si bien se acompaña de un mayor número de complicaciones de lo que cabría esperar. Los efectos secundarios más frecuentes de unas cifras bajas de testosterona comprenden sofocos, ausencia de libido, disfunción eréctil, ginecomastia y pérdida de densidad mineral ósea. Sin embargo, estudios recientes han señalado además que los varones con concentraciones bajas de testosterona presentan una mayor prevalencia de complicaciones metabólicas, como resistencia a la insulina (116–118), rigidez arterial (116,117), diabetes (119–121) y síndrome metabólico (122,123).

El TPA a corto plazo (3-6 meses) da lugar a la aparición de resistencia a la insulina, mientras que el TPA a largo plazo (12 meses o más) se asocia a hiperglucemia y diabetes franca (120). La investigación ha revelado que el síndrome metabólico está presente en más del 50 % de los varones que reciben TPA a largo plazo, lo que les predispone a un mayor riesgo cardiovascular (124).

Los varones con síndrome metabólico tienen casi tres veces más probabilidades de fallecer por cardiopatía coronaria y otras enfermedades cardiovasculares (125), que se han convertido en la causa actual más frecuente de muerte en los pacientes con CaP, superando incluso a la mortalidad por CaP (126).

1.1.9.5 – Recomendaciones de seguimiento de la EAU (103)

- Los pacientes deben ser evaluados a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento y como mínimo las pruebas deben incluir una determinación del PSA, TR, niveles de testosterona y evaluación exhaustiva de los síntomas. Todo ello para determinar la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios.
- Los pacientes con tratamiento intermitente deben monitorizarse los niveles de PSA y testosterona durante la pausa (1 o 3 meses).
- El seguimiento debe adaptarse a cada paciente, con arreglo a los síntomas, factores pronósticos y tratamiento administrado.
- En los pacientes con enfermedad en estadio M0 y una buena respuesta al tratamiento, el seguimiento se programa cada 6 meses y debe incluir, como mínimo, antecedentes específicos de la enfermedad, TR y determinación del PSA sérico.
- No se recomienda la realización sistemática de pruebas de imagen en los pacientes estables.
- En los pacientes con enfermedad en estadio M1 y una buena respuesta al tratamiento, el seguimiento se programa cada 3-6 meses.

1.1.10 - TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA BIOQUÍMICA TRAS EL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

Entre el 27 % y el 53 % de todos los pacientes que se someten a RT o PR presentará recidivas locales o a distancia en los 10 años siguientes al tratamiento inicial y el 16-35 % recibirá un tratamiento de segunda línea en los 5 años siguientes al tratamiento inicial (127).

Una vez que la recidiva bioquímica del PSA ha sido constatada, es importante determinar si la recurrencia es a nivel local o bien es a distancia. Para ello se utilizarán pruebas diagnósticas como la TC, GO, RM o PET-TC.

El tratamiento varía si la recidiva bioquímica es después de la PR o de RT.

1.1.10.1 - Recidiva tras PR

Entre el 15-33% de los pacientes presentarán recidiva tras la PR (128)

Los pacientes con sospecha de recidiva local pueden ser candidatos a la radioterapia de rescate.

Debe aplicarse con una dosis de al menos 66 Gy y preferiblemente antes de que el PSA haya aumentado por encima de 0,5 ng/mL.

En otros pacientes, lo mejor es ofrecer un período de actitud expectante (seguimiento activo), con posible tratamiento hormonal más adelante.

1.1.10.2 - Recidiva tras RT

Entre el 36-63% de los pacientes presentarán recidiva tras la RT (84)

La prostatectomía de rescate sólo debe practicarse en centros con experiencia.

En otros pacientes, lo mejor es ofrecer un período de actitud expectante (seguimiento activo), con posible tratamiento hormonal más adelante.

1.1.11 - CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CaPRC)

El CaP metastásico no es una enfermedad mortal hasta que progresa a una etapa de resistencia a la castración, definida por la evidencia clínica, serológica y/o radiológica de progresión tumoral a pesar de que los niveles de testosterona en suero son inferiores a 50 ng/dL.

Aunque la supervivencia del CaPRC ha mejorado, a día de hoy sigue siendo una enfermedad incurable, con una supervivencia mediana de 9 a 30 meses.

El objetivo actual del tratamiento es mejorar la supervivencia y mantener la calidad de vida del paciente con la menor toxicidad posible. Las principales dianas terapéuticas son la terapia androgénica, la inmunoterapia, la quimioterapia citotóxica y la terapia específica del hueso.

1.1.11.1 - Terapia androgénica

En los últimos años han empezado a utilizarse fármacos más potentes que han sido desarrollados para inhibir la síntesis de andrógenos o inhibir su unión al receptor. Dentro de ellos destacan el acetato de abiraterona y la enzalutamida.

1.1.11.2 - Inmunoterapia

Las células del CaP expresan un número importante de antígenos asociados a tumor que pueden servir como objetivo para la inmunoterapia.

1.1.11.3 - Quimioterapia citotóxica

En la actualidad la quimioterapia de primera línea es la combinación de docetaxel y prednisona.

1.1.11.4 - Terapia dirigida al hueso

Las complicaciones esqueléticas son las principales causas de morbilidad en los pacientes con CaPRC. El tratamiento con bifosfonatos (que inhiben la resorción ósea de los osteoclastos) es una de las terapias establecidas. Entre ellos destaca el ácido zoledrónico.

1.1.11.5 - Radioterapia

La RTE proporciona una paliación del dolor de las metástasis óseas muy eficiente y se asocia con muy pocos efectos secundarios, siendo hoy día considerada el tratamiento de elección del dolor secundario a metástasis óseas, sobretodo cuando el número de lesiones metastásicas es pequeño.

1.1.11.6 - Tratamiento isotópico

La radiación ionizante tiene una considerable eficacia analgésica por su capacidad de destruir células neoplásicas en los focos metastásicos de la médula ósea, lo cual disminuye la liberación local de mediadores de la inflamación y, al mismo tiempo que se reduce la masa tumoral, disminuye la estimulación mecánica de los receptores del dolor.

Los radioisótopos cada vez se utilizan más precozmente como tratamiento de las metástasis óseas, no sólo por el efecto analgésico, sino también para prevenir los eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, compresión de la médula espinal) e incrementar la supervivencia.

Dentro de los tratamientos diferenciamos los emisores β (^{89}Sr y ^{153}Sm) y los emisores α (^{223}Ra).

Si bien el tratamiento isotópico en la actualidad tiene un papel secundario, el Radio-223 ha demostrado que reduce el riesgo de muerte, aumenta la supervivencia global y el tiempo hasta el primer evento esquelético (129).

1.2 - DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA.

1.2.1 - PRUEBAS RADIOLÓGICAS.

1.2.1.1 - Tomografía axial computerizada

Tradicionalmente las técnicas de imagen han sido poco relevantes en el manejo del cáncer de próstata. Únicamente se ha utilizado la ETR como guía para biopsia, y la TC en la estadificación abdominopélvica, pero con escasa precisión para la estadificación local o regional (130)

La TC no se considera como método de elección para la detección y estadificación del CaP.

No es probable que la TC revele evidencia de metástasis ganglionares en varones con valores del PSA inferiores a 20 ng/ml y con puntuaciones del Gleason inferiores a 7.

La TC no es eficaz para diferenciar los tumores de fase T2 (o más precoces) de los de fase T3, por lo que no se utiliza para este fin como prueba de estadificación preoperatoria.

La TC tiene una exactitud global comunicada del 64% para detectar la invasión de la grasa periprostática (T3a) y sólo del 58% para detectar la invasión de las vesículas seminales (T3b) (131).

La TC sigue siendo útil para valorar la enfermedad localmente avanzada y puede utilizarse para confirmar los hallazgos en el examen rectal digital y planificación de RT paliativa.

En cuanto a la exactitud global para detectar metástasis ganglionares, ésta varía entre el 67-93% dependiendo de los estudios.

INTRODUCCIÓN

Las principales regiones de afectación son las cadenas iliacas externa e interna, con predilección del grupo obturador, seguido por el grupo ilíaco común y el retroperitoneo.

1.2.1.2 – Resonancia magnética

Los avances técnicos de la RM en la última década hacen que se considere la técnica de elección en el manejo global del paciente con sospecha o diagnóstico de cáncer de próstata.

La RM permite combinar información morfológica y funcional al mismo tiempo mediante la aplicación de secuencias como la espectroscopia, difusión y secuencias dinámicas con contraste endovenoso en el mismo estudio.

La RM permite no solo focalizar el estudio en la glándula sino valorar también la extensión regional a toda la pelvis o a todo el cuerpo dependiendo de la indicación clínica.

La RM proporciona una imagen morfológica detallada de alta resolución, que sirve de mapa y guía para dirigir la biopsia mediante ecografía transrectal y de este modo incrementar de forma significativa la fiabilidad diagnóstica en la detección y localización del cáncer (132).

1.2.1.2.1 – RM espectroscopia

La RM con espectroscopia proporciona información metabólica de la glándula (133). El tejido prostático normal contiene cifras elevadas de citrato y cifras bajas de colina y creatina, mientras que el tejido neoplásico tiene cifras elevadas de colina y reducidas de citrato.

INTRODUCCIÓN

1.2.1.2.2 – RM de difusión

La secuencia de difusión aporta información acerca del movimiento browniano aleatorio de las moléculas de agua libre en el espacio intersticial y a través de la membrana celular. En general el tejido neoplásico tiene más restricción de la difusión que el tejido normal debido a la mayor densidad celular, que dificulta la normal difusión de las moléculas de agua (134).

1.2.1.2.3 – RM dinámica

La secuencia dinámica con contraste permite la valoración de la vascularización de los tumores y de forma indirecta la angiogénesis (135).

1.2.1.2.4 – RM de cuerpo completo

El desarrollo de la técnica de RM permite hoy en día realizar un estudio completo de todo el cuerpo para el despistaje de metástasis óseas.

1.2.1.2.5 – Indicaciones de la RM en el CaP

La RM aún no se recomienda en las guías como técnica para la detección del cáncer de próstata. Sin embargo ha sido demostrada su utilidad como herramienta para dirigir de forma focalizada la biopsia en pacientes con cifras de PSA elevadas y biopsias previas negativas (136).

Las secuencias T2 de la RM se utilizan para la imagen precisa de la anatomía normal y la próstata tumoral. La S y la E varían (47,8-88,2% y 44,3-81% respectivamente) (137).

En cuanto la estadificación, el objetivo es definir la extensión anatómica del cáncer y diferenciar las lesiones intraglandulares de las localmente invasivas o metastásicas, para así decidir el tipo de tratamiento, curativo (prostatectomía,

INTRODUCCIÓN

braquiterapia, crioterapia, ultrasonido focal de alta intensidad) o paliativo (RT, hormonoterapia).

Los estudios que han analizado los criterios de selección para realizar un estudio de RM para la estadificación del cáncer de próstata, sugieren incluir pacientes con riesgo clínico intermedio de tener estadio T3 (PSA, 10–20ng/ml, Gleason 5–7) (138).

A pesar del excelente contraste de los tejidos de partes blandas en la RM, la técnica tiene un valor limitado en la valoración metastásica ganglionar; con una fiabilidad similar a la de la TC.

El despistaje de metástasis óseas se recomienda en pacientes con PSA >20ng/mL o cifras elevadas de fosfatasa alcalina en el suero (139). Aunque la técnica utilizada para detectar metástasis óseas ha sido la GO, la evolución de la técnica de RM permite realizar, en el mismo momento del estudio de estadificación local, un estudio de RM de cuerpo entero con la propia antena de cuerpo sin necesidad de mover al paciente. La inclusión de la secuencia de difusión de toda la pelvis en el protocolo del examen de próstata también permite detectar de forma más eficaz las lesiones óseas, presentando una fiabilidad superior de la RM respecto a la GO (140) (141).

Respecto a la monitorización terapéutica, la RM puede ser útil para detectar y localizar el nivel de la recidiva local tanto para tratamiento quirúrgico, como radioterapia, braquiterapia, hormonoterapia o crioterapia.

1.2.2 – MEDICINA NUCLEAR.

1.2.2.1 – Gammagrafía ósea

Tradicionalmente, la GO se ha utilizado para la detección de metástasis óseas. Proporciona una imagen de cuerpo completo a un coste relativamente bajo, además de tener una buena disponibilidad. No obstante la GO es anatómicamente imprecisa (hecho que puede solucionarse mediante la realización de estudios SPECT [*single photon emission computerized tomography*] y SPECT-TC) y tiene una baja E para la detección de metástasis óseas. La S de la GO está entre el 70-90% (142). Tanto la S como la E se ven aumentadas con el empleo de la SPECT y la SPECT-TC (142).

El isótopo del radiotrazador emite radiaciones gamma, que son detectadas y procesadas hasta dar lugar a una imagen metabólica.

La GO puede definirse como una exploración funcional del tejido óseo, consistente en la obtención de imágenes de todo el esqueleto tras la fijación en el mismo de un radiotrazador con tropismo óseo. La captación del radiotrazador en condiciones de normalidad tiene lugar en los cristales de hidroxapatita recién formados y en las fibras de colágeno inmaduras, dependiendo del aporte sanguíneo, de la difusión extravascular y de la actividad osteoblástica. Da una información de la respuesta dinámica metabólica del tejido óseo reflejando procesos fisiológicos y patológicos. Los cambios metabólicos conllevan un aumento del flujo sanguíneo a ese nivel, con el consiguiente aumento de la fijación del radiotrazador en el hueso en comparación con el hueso simétrico o con las zonas vecinas. En la GO van a verse principalmente lesiones formadoras de hueso.

INTRODUCCIÓN

1.2.2.1.1 – Radiotrazadores

En los últimos años el tecnecio-99m (^{99m}Tc) unido a difosfonatos ha sido el radiotrazador más ampliamente utilizado, en especial el ^{99m}Tc metileno difosfonato (MDP) (143). El ^{99m}Tc es un isótopo obtenido mediante generador molibdeno-tecnecio, que posee un semiperíodo de 6,02 horas y una energía de 140 KeV.

La actividad administrada a un paciente adulto estándar es de 740 MBq. En pacientes con obesidad marcada, se utiliza una dosis media de 300-350 Ci/kg de peso. En pacientes pediátricos se administrarán 250-300 Ci/kg de peso (con una dosis mínima de 40-90 MBq).

1.2.2.1.2 – Características de la imagen de las metástasis óseas

La imagen característica de una metástasis en la GO es un aumento focal de captación del radiotrazador, producida por respuesta osteoblástica que tiene lugar por la invasión ósea. Con frecuencia las metástasis son múltiples y se observan áreas irregularmente distribuidas de tamaño, forma e intensidad variable.

En la afectación muy extensa, la imagen puede ser muy parecida a la producida por las enfermedades metabólicas óseas, dando lugar al patrón denominado como *superscan*. Éste se caracteriza por un aumento generalizado de la captación del radiotrazador por el esqueleto axial, poca actividad de fondo y escasa o nula visualización las imágenes renales.

Cuando las metástasis no producen respuesta osteoblástica, la GO puede ser normal. También puede existir una gammagrafía normal cuando la afectación metastásica todavía está confinada a la médula ósea (144).

Otra posibilidad es la aparición de zonas con disminución de la captación del radiotrazador o lesiones fotopénicas. En ocasiones, este tipo lesión está rodeado por un halo de aumento de captación del radiotrazador

Además del aspecto, el número de zonas con captación patológica del trazador refuerza la impresión diagnóstica. Será más difícil el diagnóstico cuando sólo existe

INTRODUCCIÓN

una única área con aumento de captación. La realización del SPECT-TC es de gran utilidad en estos casos.

También puede ayudar la localización de las lesiones. En el CaP el esqueleto axial está más frecuentemente afectado que el apendicular, correlacionándose bien con la distribución de médula ósea roja persistente en adultos. Hasta el 90% de las metástasis se desarrollan en la médula ósea antes de extenderse al hueso compacto.

La forma de la lesión puede ser muy orientativa. Así, una lesión elongada en una costilla tendrá más posibilidades de ser metastásica, mientras que una lesión focal y puntiforme es más posible que tenga origen traumático.

1.2.2.1.3 – La GO en el CaP.

La principal utilidad de la GO en el CaP es el diagnóstico de la afectación metastásica ósea. Como hemos comentado anteriormente, mientras la sensibilidad de la GO es muy alta, la especificidad no es muy elevada.

En general, las metástasis hematógenas del hueso se originan en la cavidad medular y de ahí afectan a la cortical. Existen dos tipos de respuesta ósea: la resorción ósea por parte de los osteoclastos y la formación secundaria de hueso por estímulo de los osteoblastos. En el caso del CaP la segunda respuesta es la más común.

En las metástasis por CaP la fase de formación de hueso estromal es más temprana y cuantitativamente más importante. Además de la osificación intramembranosa, se produce hueso nuevo reactivo como respuesta al estrés en el hueso debilitado y enfermo (145). Este marcado aumento en la producción de hueso nuevo reactivo inmaduro tiene lugar en la gran mayoría de las metástasis, independientemente de la localización primaria del tumor. El hueso nuevo, tiene una gran avidez por los fosfonatos utilizados en la GO. Los radiotrazadores óseos se acumulan mejor en las lesiones óseas focales recientes cuando el osteoide inmaduro está siendo formado o sólo está parcialmente calcificado (146). Cuando la mineralización del hueso nuevo reactivo es completa y estable, por ejemplo tras tratamiento hormonal

INTRODUCCIÓN

efectivo, las GO pueden ser normales, incluso con lesiones osteoblásticas extensas apreciadas por radiografías. Por el contrario, durante la terapia hormonal, la intensidad de captación de los radiotrazadores en algunas metástasis puede incrementarse transitoriamente, dando lugar al fenómeno conocido como *flare-up* o en “llamarada”.

La GO está indicada en la estadificación del CaP en aquellos pacientes con los niveles del PSA son mayores de 20 ng/mL, tiene un valor marginal cuando los valores están entre 10-20 ng/mL y no está indicada cuando los valores son inferiores a 10 ng/mL (147).

No se recomienda la realización sistemática de la GO en los pacientes asintomáticos. Cuando un paciente presente dolor óseo ha de contemplarse la realización de pruebas de imagen con independencia de la concentración sérica de PSA.

La GO se ha considerado tradicionalmente como una herramienta insensible para valorar la respuesta al tratamiento (debido al fenómeno en “llamarada”). No obstante la aparición de este efecto está relacionada con un buen pronóstico (148). En cuanto a marcador de respuesta en ensayos clínicos es el indicador más fiable de progresión de la enfermedad.

Una de las limitaciones de la GO es la incapacidad de detectar metástasis en la médula ósea. Las metástasis en la médula preceden a las metástasis óseas. Las células tumorales prostáticas asientan en un inicio en una médula hematopoyética no alterada y a partir de ahí se activan los fenómenos osteoblásticos y osteoclásticos (que podrán ser detectados por la GO). Ésta capacidad de detectar lesiones medulares está limitada a los estudios con colina y a la RM.

INTRODUCCIÓN

1.2.2.2 – PET-TC

La PET es una forma de tomografía obtenida a partir de la aniquilación de los positrones. Los positrones al combinarse con los electrones de carga negativa se aniquilan, emitiéndose dos rayos gamma de 511 KeV en sentidos opuestos separados 180 grados. A diferencia de la SPECT, que detecta sucesos aislados, en la PET se emplean dos elementos detectores situados en lados opuestos del paciente para detectar el par de fotones de aniquilación. Si los fotones se detectan de forma simultánea, se asume que el suceso se ha producido a lo largo de la línea que conecta los dos detectores implicados.

La detección de coincidencia permite al menos un aumento de 100 veces de la sensibilidad de la PET respecto a las técnicas de imagen convencionales de la medicina nuclear, dando lugar a una imagen de mucha mayor calidad.

En la actualidad prácticamente todos los equipos son multimodales, añadiendo un equipo TC a la PET. Éste hecho no solo mejora la sensibilidad y especificidad de la técnica, sino que permite una localización anatómica de los hallazgos de la PET, así como una mejor calidad de imagen gracias a la atenuación de la corrección de la TC.

Existen diversos tipos de radiotrazadores y dependiendo del proceso metabólico y patología que quiera estudiarse se emplearan unos u otros.

1.2.2.2.1 – PET-TC ^{18}F -FDG.

La FDG (fluordesoxiglucosa) es un análogo de la glucosa que es captado y fosforilado por la célula por el mismo mecanismo que la glucosa.

Tras la inyección intravenosa, la ^{18}F -FDG se distribuye rápidamente por todo el cuerpo. Ésta pasa al interior de la célula por medio de los receptores GLUT-1 y es fosforilada en su interior por medio de la hexocinasa, dando lugar a la FDG-6-

INTRODUCCIÓN

fosfato. A diferencia de la glucosa, la ^{18}F -FDG no es metabolizada después, y queda retenida en el interior de la célula.

La principal vía de eliminación es la orina, aunque también tiene parte de eliminación intestinal.

Las células neoplásicas generalmente tienen un nivel más elevado de actividad metabólica que los tejidos normales y utilizan más glucosa. Además, las células malignas expresan en exceso el transportador transmembrana de glucosa GLUT-1 y tienen una mayor actividad de la enzima hexocinasa II. Estos hechos dan lugar a que las células neoplásicas muestran una mayor captación del radiotrazador en contraste con el tejido adyacente (efecto Warburg).

No obstante no todas las neoplasias presentan una avidéz significativa por la FDG.

La ^{18}F -FDG es retenida con mayor efectividad en aquellos tumores con una baja o ausente defosforilación (149). También la acumulación es mayor en la hipoxia tumoral por activación de la vía de la glicólisis (150).

1.2.2.2.1.1 – Características físicas del ^{18}F y dosimetría.

El flúor-18 es producido por el ciclotrón y tiene una semivida de 109,8 minutos. Es un emisor de positrones de energía relativamente baja comparado con otros radioisótopos, con una Emáx. de 0.633 MeV.

En cuanto a la dosis inyectada se recomienda una actividad de 370-555MBq (3,7-5,2 MBq/kg). Se realizan las imágenes a la hora de la inyección.

1.2.2.2.1.2 – Utilidad de la ^{18}F -FDG en el CaP.

El CaP se ha definido como el “clásico” cáncer con falsos negativos de la ^{18}F -FDG.

Los primeros estudios de utilidad de la ^{18}F -FDG en el CaP demostraron la baja afinidad del tumor por el radiotrazador (151), así como la interacción de la eliminación urinaria de la ^{18}F -FDG y el aumento de la captación de procesos benignos como la hiperplasia o los procesos inflamatorios. Es más, en tumores en los que predominan las metástasis óseas de características osteoblásticas, la ^{18}F -FDG es menos precisa para la detección de las mismas (152).

INTRODUCCIÓN

No es una prueba indicada en el CaP. No obstante puede resultar de utilidad en casos determinados, como en pacientes con CaP resistente a la castración. En estos casos la ^{18}F -FDG ha demostrado utilidad en determinar el estado clínico de los pacientes, en la valoración de la respuesta a la quimioterapia y en identificar la progresión de la enfermedad (153).

La ^{18}F -FDG no tiene utilidad en la sospecha de recurrencia bioquímica del CaP porque únicamente detecta la enfermedad ante valores de PSA elevados, cuando la enfermedad ya ha progresado y existen pocas opciones terapéuticas (154).

1.2.2.2.2 – PET-TC ^{11}C - y ^{18}F -Acetato.

El acetato es un precursor natural de los ácidos grasos, que se convierte en acetil-CoA, sustrato para el ciclo del ácido tricarboxílico. Basa su mecanismo de captación en su participación en la síntesis citoplasmática lipídica, que se halla aumentada en los procesos tumorales, en especial en los que muestran un metabolismo oxidativo bajo (155).

1.2.2.2.2.1 – Utilidad en el CaP.

Algunos estudios han descrito una baja sensibilidad en pacientes operados, especialmente cuando los valores de la PSA son inferiores a 3 ng/mL (156). No obstante, estudios recientes indican que podría tener una utilidad en la detección de las recurrencias y metástasis si se emplean equipos avanzados de PET-TC (157).

1.2.2.2.3 – PET-TC ^{18}F -fluoruro o $\text{Na}[^{18}\text{F}]$.

El $\text{Na}[^{18}\text{F}]$ es un prometedor radiotrazador, no tanto para el CaP sino para la detección precoz de formación de hueso. Ha demostrado una mayor sensibilidad, valor predictivo negativo y precisión que la GO para la detección de metástasis óseas (158)(159). Además tiene una mejor especificidad que la GO gracias a la mejor resolución espacial de la PET (160). Un meta-análisis de Tateishi et al (161) confirmó una sensibilidad y especificidad del 96,9% y el 98,5% respectivamente.

INTRODUCCIÓN

El mecanismo de captación del $\text{Na}^{[18\text{F}]}$ es similar al del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -difosfonatos. Se basa en el intercambio del ion fluoruro por un grupo hidroxilo de la hidroxiapatita (que está presente en la superficie de los cristales del hueso, formando fluorapatita, predominantemente en aquellos lugares con una elevada tasa de remodelación ósea). Posteriormente el ion fluoruro migra hacia la matriz cristalina del hueso. El aumento de la captación del radiotrazador depende del aumento de vascularización regional y de la actividad de los osteoblastos (162). Las metástasis blásticas muestran mayor captación mientras que la actividad en las líticas es alrededor de la lesión, debido a la reacción osteoblástica reparadora circundante (163).

1.2.2.2.3.1 – Utilidad en el CaP.

Dada la mayor sensibilidad y especificidad del $\text{Na}^{[18\text{F}]}$ frente a la GO para detectar metástasis óseas (142), es una técnica que podría sustituir a la GO en la valoración de la existencia o no de metástasis óseas.

Ante discordancias entre la GO y PET-TC con ^{11}C -colina, el uso de $\text{Na}^{[18\text{F}]}$ ha corroborado la existencia de metástasis óseas, por lo que puede ser una alternativa a la RM (164).

1.2.2.2.4 – PET-TC ^{68}Ga -PSMA.

El antígeno de membrana prostático específico (PSMA) es una proteína de superficie celular, que se expresa en unos valores más elevados en el CaP en comparación con otros tejidos como los riñones, intestino delgado proximal y glándulas salivares que también los expresan (165), así como en comparación con el tejido prostático benigno (166). Es una prometedora proteína para la imagen y tratamiento específico del CaP (167).

Una de las ventajas de este trazador es que presenta una sensibilidad mayor que otras pruebas aún con niveles bajos de PSA, con valores superiores al 90% para niveles por encima de 1 ng/mL y del 57% para valores de entre 0,2 y 0,5 ng/mL (168). Si bien son necesarios más estudios, es el radiotrazador más prometedor.

INTRODUCCIÓN

1.2.2.2.5 – PET-TC ^{11}C - ^{18}F -Colina.

La colina es un compuesto amónico cuaternario utilizado en la síntesis de membrana y las señales transmembrana. Es un precursor de la fosfatidilcolina, un fosfolípido necesario para la síntesis de la membrana celular. Es incorporado en las células por un transportador dependiente de ATP y fosforilada en el interior de la célula. Los tumores malignos se caracterizan por presentar un incremento en la síntesis de membranas celulares, reflejando indirectamente la proliferación celular, mostrando elevada captación de colina en relación a los tejidos sanos, permitiendo la identificación y localización de las lesiones.

La distribución y concentración de este radiotrazador en los tejidos sanos y patológicos se produce de manera inmediata a la inyección, generando ventajas en el estudio de lesiones en relación con el sistema excretor (próstata, uroepitelio, etc.), ya que la captación es previa a la excreción urinaria del radiotrazador. Es necesario realizar el estudio con técnicas dinámicas, sólo posible en equipos de PET-TC de última generación.

Las células del CaP, incluidos los tumores de bajo grado, tienen una actividad incrementada de la colina-quinasa y poseen afinidad por la colina (169). Sin embargo este radiotrazador no es útil en la diferenciación entre benignidad/malignidad prostática (170).

Dos son los isótopos más utilizados con colina, el ^{11}C - y el ^{18}F -. La principal desventaja del ^{11}C es la corta vida media (20min) que limita su disponibilidad, ya que es necesaria la presencia de un ciclotrón en el propio centro. En cambio la ^{18}F es más accesible, ya que la vida media (110 min) permite su producción y distribución a otros centros. No obstante su mayor excreción urinaria puede artefactar la zona pélvica complicando la interpretación (169).

Fisiológicamente, la ^{18}F -Colina (FCH) posee una captación más intensa en hígado y páncreas, moderada/alta en bazo y glándulas salivales y lacrimales y menos intensa en médula ósea e intestino, con gran variabilidad entre los pacientes. Posee

INTRODUCCIÓN

eliminación por riñón, vejiga y uréteres (imagen 1). A nivel cerebral la captación es excepcional excepto en plexos coroideos y glándula pituitaria. También pueden verse captaciones en la ruta de administración (venas de miembros superiores) y en ganglios axilares debido a la extravasación del radiofármaco.

Imagen 1. Captación fisiológica de la ^{18}F -Colina



La distribución normal de la ^{11}C -Colina muestra una captación elevada en páncreas, hígado, riñones y glándulas salivares. La principal característica es que presenta poca excreción urinaria y captación variable en la vejiga.

INTRODUCCIÓN

1.2.2.2.5.1 – Utilidad en el CaP.

Las principales indicaciones de los radiotrazadores análogos de la colina son el diagnóstico precoz de la recidiva del CaP tratado con cirugía y/o radioterapia, con elevaciones repetidas de los niveles séricos de PSA y pruebas de imagen negativas (171) y la estadificación tumoral ante la sospecha de enfermedad diseminada (171,172).

Se han descrito otras posibles indicaciones como el empleo en la planificación radioterápica, monitorización del tratamiento (hormonal y/o radioterápico) y redefinición de la zona a biopsiar en casos de elevación persistente de PSA con repetidas biopsias negativas (173).

1.2.2.2.5.1.1 – *Detección.*

El rol de la PET-TC es limitado en la detección primaria del CaP dada la baja S y E en diferenciar tejido tumoral del hiperplásico o normal.

1.2.2.2.5.1.2 – *Estadificación inicial.*

La PET-TC con ^{11}C - y ^{18}F - con derivados de la colina ha demostrado una gran utilidad en el estudio de la elevación del PSA tras la prostatectomía (174–177) y para la estadificación inicial antes de la cirugía y de la RT (172,178–180).

La PET-TC colina puede emplearse eficazmente para determinar la extensión del tumor en cuanto a afectación ganglionar y metastásica se refiere.

La colina es un biomarcador de imagen valioso para la detección de la enfermedad ganglionar durante la estadificación, proporcionando información esencial para la elección de la estrategia terapéutica mas apropiada. Schiavina et al (179) hablan de S y E del 60% y 98% respectivamente (teniendo la histología como Gold Estándar). Metanálisis confirman estos resultados, indicando la realización de la colina en pacientes de alto riesgo (181).

INTRODUCCIÓN

1.2.2.2.5.1.3 – *Recidiva bioquímica.*

En el caso de la recidiva local, la colina presenta una baja sensibilidad en pacientes con niveles bajos de PSA (177,182). No obstante, valores de Gleason altos al diagnóstico, pueden estar asociados con estudios ^{18}F -colina positivos, independientemente de los valores de PSA en el momento de la adquisición de las imágenes. Es por esto que el Gleason puede considerarse un factor predictivo positivo de la PET-TC colina, incluso en estados muy precoces de la recaída bioquímica (183).

Respecto a la recaída ganglionar la PET-TC muestra una mejor eficacia que la RM (92% vs 70%) (184).

Un estudio reciente con alto número de pacientes (1000) mostró una S del 97,8% de la ^{18}F -Colina en la recaída bioquímica del CaP (183)

Scattoni et al (185) demostraron que en hasta el 90% de los pacientes con PET-TC colina positivo se confirmó la afectación ganglionar histológicamente tras la PR. Estos datos han sido apoyados y demostrados por otros varios autores, dando fuerza a la idea de utilizar la PET-TC colina en pacientes con sospecha de afectación ganglionar tras la PR y recaída bioquímica (172,186).

Tanto la ^{11}C como la ^{18}F han mostrado similares ratios de detección para la recidiva bioquímica del CaP (187).

1.2.2.2.5.1.4 – *Detección de metástasis óseas.*

El diagnóstico precoz de la afectación ósea en el CaP es crucial para un correcto manejo del paciente y para la elección de la mejor opción terapéutica, seguimiento y valoración pronóstica. También es importante para prevenir complicaciones como la fractura patológica y la compresión medular, que pueden llevar a una considerable morbilidad y reducción de la calidad de vida (188).

La ^{18}F -Colina tiene limitaciones a la hora de detectar lesiones óseas malignas con alta densidad esclerótica (189)

Como demuestra Picchio et al. la PET-TC colina es capaz de detectar una mayor número de lesiones óseas en general que la GO, sobretodo cuando el rango de PSA

INTRODUCCIÓN

está entre 1.4 y 20 ng/ml (rangos en los que no está indicada la realización de la GO), pudiendo detectar de una manera mucho más precoz la afectación ósea (190). En cuanto a la afectación ósea tanto la colina como el fluoruro han demostrado que pueden cambiar el manejo del paciente tras la realización de GO (190)

1.2.2.2.5.1.5 – Planificación de RT.

La PET-TC colina mejora el manejo del paciente con CaP y recidiva bioquímica, identificando los pacientes que se beneficiarán de RT de rescate, mejorando la planificación del campo de radioterapia (191).

Ha demostrado su utilidad en la planificación de la RT, dando un *boost* (45 a 50 Gy) aquellos ganglios positivos en el estudio de colina, apreciándose un tiempo libre de recaída bioquímica de 28 meses en el 49% de los pacientes (192). Otros estudios han demostrado la utilidad en la planificación de la RT y monitorización del tratamiento. Picchio et al (193) confirman que las altas dosis de RT hipofracccionada con boost integrado por la colina son aceptablemente toleradas por el paciente y están asociadas a una mayor respuesta bioquímica temprana.

)

2. – NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

La PET-TC con ^{18}F -FDG ha demostrado su utilidad en múltiples tipos de tumores y enfermedades infecciosas e inflamatorias, y su uso es muy común en los diferentes protocolos de manejo de los mismos.

En el caso del CaP la ^{18}F -FDG no resulta de tanta utilidad, como hemos comentado previamente en el apartado 1.2.2.2.1.2 y su empleo está limitado a muy pocos casos. No obstante la PET-TC dispone de otros radiotrazadores, como es el caso de la FCH, que han demostrado su utilidad en el CaP.

No obstante, a pesar de los buenos resultados de varios estudios, la FCH no tiene tanta presencia en los protocolos de manejo del CaP. La prueba de imagen nuclear por excelencia en el CaP ha sido y sigue siendo la GO. Si bien, como hemos comentado anteriormente, la FCH ha presentado mejores resultados que la GO para la detección de enfermedad ósea en los pacientes con CaP.

El precio, la disponibilidad y las dificultades administrativas para su empleo (en España está considerado un fármaco de uso individualizado) probablemente sean los principales obstáculos para su implantación.

Se hace necesario realizar más estudios que valoren las ventajas que ofrece la FCH en el manejo del paciente con CaP y así, considerar su inclusión en el protocolo del manejo del CaP y su empleo sin restricciones administrativas en nuestro medio.

Este estudio pretende valorar la utilidad de la técnica y las implicaciones de la misma en la toma de las decisiones clínicas.

3. – OBJETIVOS.

3.1 – OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este trabajo será evaluar la utilidad de la PET-TC FCH en el manejo del paciente con CaP y los cambios en los tratamientos influenciados por los hallazgos de la misma.

3.2 – OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar la S, E, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la PET-TC colina para detectar enfermedad en el CaP de una manera global, a nivel local, a nivel ganglionar y a distancia.
- Valorar el nivel de PSA sérico a partir del cual la realización de la PET-TC FCH muestra una mayor eficiencia.
- Valorar la influencia de la hormonoterapia en los resultados de la PET-TC FCH.

4. – HIPÓTESIS.

La hipótesis general establecida en este trabajo es que la PET-TC FCH es una técnica útil en el manejo de los pacientes con CaP, teniendo una importante relevancia a la hora de detectar enfermedad y establecer el tratamiento más adecuado para cada paciente. Es por ello que debería considerarse su inclusión en los protocolos de manejo del CaP.

5. – MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1 – DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó el estudio de manera retrospectiva. Se incluyeron los estudios PET-TC colina realizados en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda , en el periodo comprendido entre marzo de 2011 hasta septiembre de 2014. Se incluyeron además los estudios PET-TC colina de seguimiento posteriores a septiembre de 2014 de los pacientes incluidos anteriormente. Se seleccionaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión para la realización del estudio.

Los estudios PET-TC se realizaron tras obtener la autorización de los pacientes mediante la firma de consentimiento informado. Se mantuvo la confidencialidad de los datos de los pacientes en las condiciones que se recogen en la LOPD (Ley Orgánica de Protección de Datos).

5.2 – POBLACIÓN A ESTUDIO.

La población diana de nuestro estudio son los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma de próstata a los que se les realizó un estudio PET-TC colina en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda.

5.2.1 – CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- Cumplir al menos una de las indicaciones establecidas en nuestro medio para la PET-TC colina : Estudio para la estadificación inicial en pacientes de alto riesgo o bien pruebas diagnósticas previas con sospecha de afectación a distancia, estudio para la planificación de radioterapia y

estudio por sospecha de recidiva bioquímica tras tratamiento con intención curativa (PR o RT o BT o CT).

- Pacientes en seguimiento con PET-TC colinas previos realizados.
- Adecuado seguimiento durante al menos 9 meses tras la realización del primer estudio con FCH (estudios de imagen complementarios, valores de PSA, manejo terapéutico tras la PET-TC colina).

5.2.2 – CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes incluidos en ensayos clínicos.

5.3 – FÁRMACO DE USO INDIVIDUALIZADO

Previo a la citación de los pacientes fue necesario, para la obtención del radiotrazador, realizar las gestiones administrativas para la prescripción de fármacos de uso individualizado. En la actualidad la ^{18}F -FCH no está autorizada para su uso habitual en España y su uso está regularizado por el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio. Decreto por el cual se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Una vez aprobada la solicitud por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para cada paciente se pudo solicitar el radiotrazador y realizar el estudio PET-TC colina.

5.4 – PROTOCOLO DEL ESTUDIO PET-TC COLINA.

No se realizó preparación previa de los pacientes. Los pacientes no realizaron un ayuno previo.

Para el estudio PET-TC se empleó un equipo multimodal PET-TC *Siemens Biograph 6* (*Biograph; Siemens, Erlangen, Germany*). Este equipo es capaz de adquirir secuencialmente un estudio PET y un TC sin necesidad de mover al paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se posicionó al paciente en decúbito supino y se colocó vía periférica. Se inyectó vía intravenosa bajo cámara el radiotrazador. La dosis empleada fué de 296-370 MBq de FCH.

Una vez pasada la dosis se colocó al paciente con los brazos cruzados por encima de la cabeza para una correcta adquisición de las imágenes.

El protocolo de adquisición de la PET-TC consistió en un proceso de dos fases. En primer lugar se realizó un estudio secuencial inmediatamente después de la inyección, haciendo cinco imágenes secuenciales de pelvis (1 BED) de dos minutos cada una durante los primeros 10 minutos. En segundo lugar se realizó un estudio de cuerpo completo a los 50 minutos de la inyección, desde la cabeza hasta la raíz de miembros inferiores (6-7 BED de cuatro minutos) con el paciente en decúbito supino con los brazos cruzados por encima de la cabeza.

Cada adquisición de TC fue precedida por un *scout* (80kV, 10mA, anteroposterior) para determinar los límites de la adquisición PET-TC. En el estudio estático de pelvis, el borde superior del escáner coincide con la porción superior de los huesos iliacos y la sínfisis del pubis tiene que estar localizada en el centro del escáner, todo ello para incluir la próstata y los ganglios linfáticos regionales, incluyendo los inguinales. Para el estudio de cuerpo completo el escáner comprende desde el borde superior de la calota a la raíz de miembros inferiores. Los parámetros de la TC fueron los siguientes: 120kVp; 95 mAs, rotación del tubo de 0.5 segundos, pitch de 6, grosor de corte de 5 mm.

Todos los estudios PET se adquirieron en modo 3D, con un diámetro del FOV de 70cm.

5.6 – PROCESADO E INTERPRETACIÓN DE LAS IMÁGENES.

Una vez adquiridas las imágenes se realizó la interpretación de las mismas por al menos dos especialistas en Medicina Nuclear.

Las imágenes se procesaron en una estación de trabajo Leonardo (*SyngoTM software system; Siemens Medical Imaging, Forchheim, Bavaria, Germany*) que cuenta con un software de procesamiento automático *Trued*

La corrección de atenuación segmentaria se realizó en la imagen de transmisión postinyección. La imagen de transmisión postinyección corregida se reconstruyó con el modo iterativo. Los datos obtenidos de la adquisición de la TC se usaron para la corrección de atenuación de la PET y para la fusión de las imágenes de la PET con corrección de atenuación con las imágenes de TC correspondientes.

Para la interpretación de las imágenes se emplearon cortes axiales, coronales y sagitales de las dos modalidades (PET y TC) y de la fusión de las mismas. Se usaron además imágenes corregidas por atenuación y reconstrucciones MIP (maximum intensity projection) de la PET.

Todo foco de captación no fisiológico o por encima de la actividad de fondo se consideró como patológico. A nivel ganglionar, toda captación progresiva en el tiempo que se corresponda con un ganglio en la TC (independientemente de su tamaño) se consideró maligna.

Cada estudio con al menos un foco patológico se consideró como positivo.

Los estudios sin captaciones patológicas, o bien con captaciones interpretadas como benignas (por localización, características y contexto del paciente, se consideraron negativos.

5.7 – SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

Una vez realizados los estudios se estableció un seguimiento de los pacientes durante al menos 9 meses. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes (programa *Selene* para los pacientes pertenecientes al Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda y Hospital del Escorial, programa *Cajal* para los pacientes del Hospital Ramón y Cajal y programa *Horus* para los pacientes del Hospital Severo Ochoa) analizándose los siguientes datos:

- Pruebas de imagen realizadas (radiografías, tomografías, resonancias, ecografías y gammagrafías óseas) y su correlación con los hallazgos descritos en los estudios PET-TC colina.
- Anatomía patológica de las biopsias o cirugías (prostatectomías, linfadenectomías) realizadas durante el seguimiento.
- Evolución de los valores analíticos del PSA.
- Correlación de los hallazgos incidentales de la PET-TC colina (biopsias, cirugías, pruebas de imagen)
- Tratamientos recibidos en relación a su patología prostática.
- Influencia de los hallazgos de la PET-TC colina en la decisión terapéutica.

5.8 – ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para evaluar el resultado de los hallazgos para detectar enfermedad de la PET-TC colina se utilizaron como *gold standard* los hallazgos de anatomía patológica, los hallazgos en otras pruebas de imagen y el seguimiento de los niveles séricos del PSA del paciente.

Se creó una base de datos para realizar un análisis posterior en tabla de cálculo (*Microsoft Excel 2010*) de los mismos. En ella se incluyó la filiación de cada paciente, hospital de referencia, edad, estadificación, tratamientos previos en relación a su proceso prostático, técnicas de diagnóstico previas a la PET-TC, valor del PSA previo a la realización de la PET-TC, hallazgos de la PET-TC (a nivel local, a

MATERIAL Y MÉTODOS

nivel ganglionar y a distancia), cambios en el manejo terapéutico y seguimiento del paciente.

Una vez recogidos los datos de todos los estudios se expresaron las variables cuantitativas en media y desviación estándar, mediana y moda.

Se utilizó el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 16.0. Se generaron tablas de contingencia cruzadas por los hallazgos de la PET-TC colina (VP, VN, FP, FN) entre pacientes con hormonoterapia en el momento de la realización de la PET-TC colina y en pacientes sin hormonoterapia concomitante. Se generaron además tablas de contingencia cruzadas por los hallazgos de la PET-TC colina entre diferentes niveles de PSA en ng/mL (hasta 0,49, de 0,5 a 0,99, de 1,0 a 1,99 y a partir de 2).

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la PET-TC colin para la detección de enfermedad de una manera global (se consideró como válido el hallazgo que influyó en el tratamiento y/o realización de pruebas complementarias) y de una manera específica para enfermedad local, ganglionar y a distancia.

Para realizar estos cálculos se consideraron como verdaderos positivos aquellos hallazgos de la PET-TC que se comprobaron mediante anatomía patológica, pruebas de imagen y evolución del PSA . Se consideraron como falsos positivos aquellos hallazgos sin traducción patológica en otras pruebas de imagen, evolución del PSA o anatomía patológica. Los verdaderos negativos fueron aquellos en los que la evolución del PSA (descenso espontáneo, estabilidad) y otras pruebas diagnósticas no mostraron signos de enfermedad. Por último se consideraron como falsos negativos aquellos estudios PET-TC sin hallazgos en los que se demostró enfermedad bien por evolución del PSA o por otras pruebas diagnósticas.

6. – RESULTADOS.

6.1 – POBLACIÓN A ESTUDIO.

Entre marzo de 2011 y septiembre de 2014, 211 varones con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. De estos 211 pacientes, a 27 se les realizó un segundo estudio y a 6 se les realizaron tres estudios, haciendo un total de 250 estudios PET-TC colina.

Edad

La edad media fue de 68,33 años, una desviación estándar de 7,26 y un rango entre 44 años y 85 años (moda 68 años, mediana 68 años). P75 de 74 años.

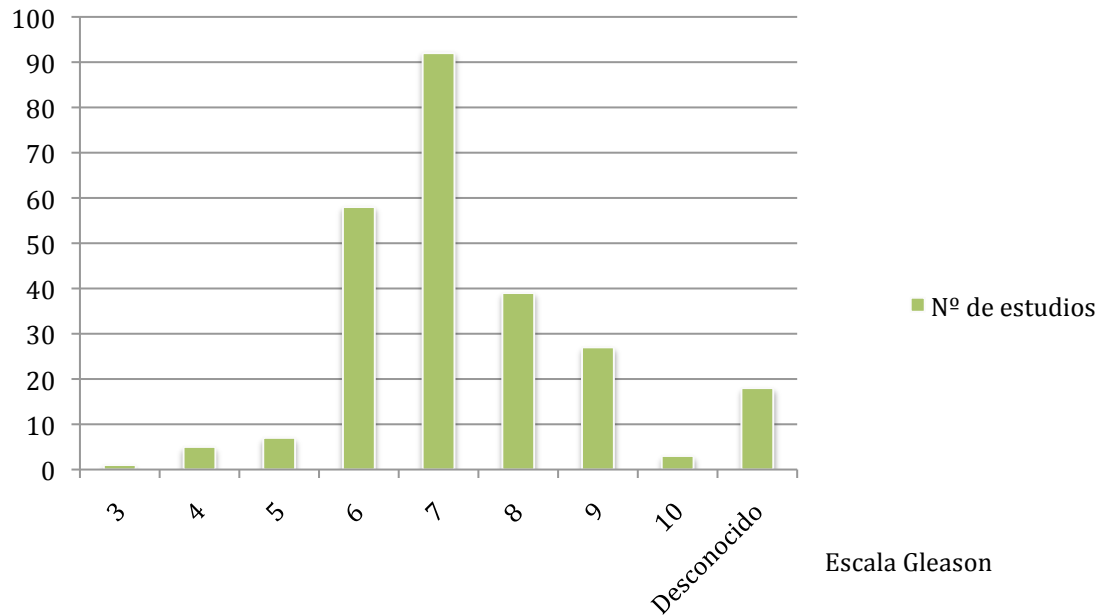
Grado histológico en la escala Gleason

Los estudios siguieron la siguiente distribución:

- 1 estudio valor de 3 en la escala Gleason
- 5 estudios valor 4 en la escala Gleason
- 7 estudios valor 5 en la escala Gleason
- 58 estudios valor 6 en la escala Gleason
- 92 estudios valor 7 en la escala Gleason
- 39 estudios valor 8 en la escala Gleason
- 27 estudios valor 9 en la escala Gleason
- 3 estudios valor 10 en la escala Gleason
- 18 estudios sin valor conocido de la escala Gleason.

RESULTADOS

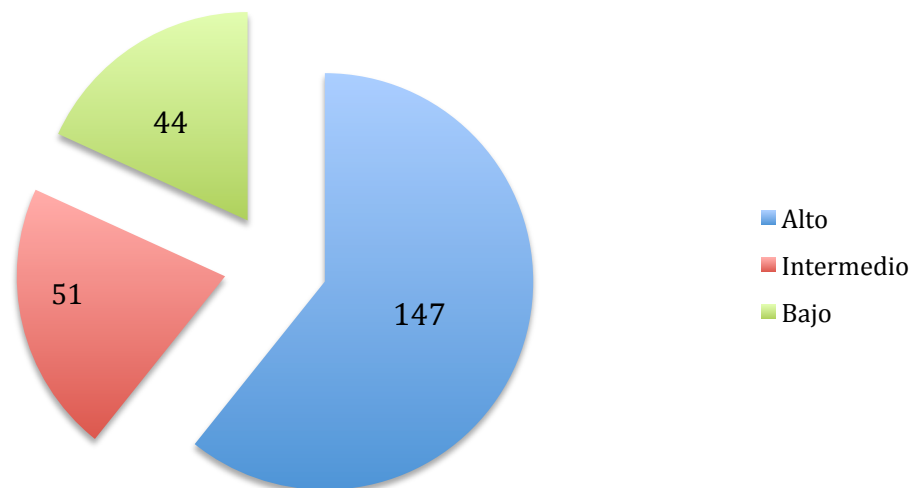
Gráfico 1: Distribución del valor en la escala de Gleason



Escala del riesgo D'Amico

Gráfico 2: Distribución según el riesgo en la escala D'Amico

Clasificación de Riesgo

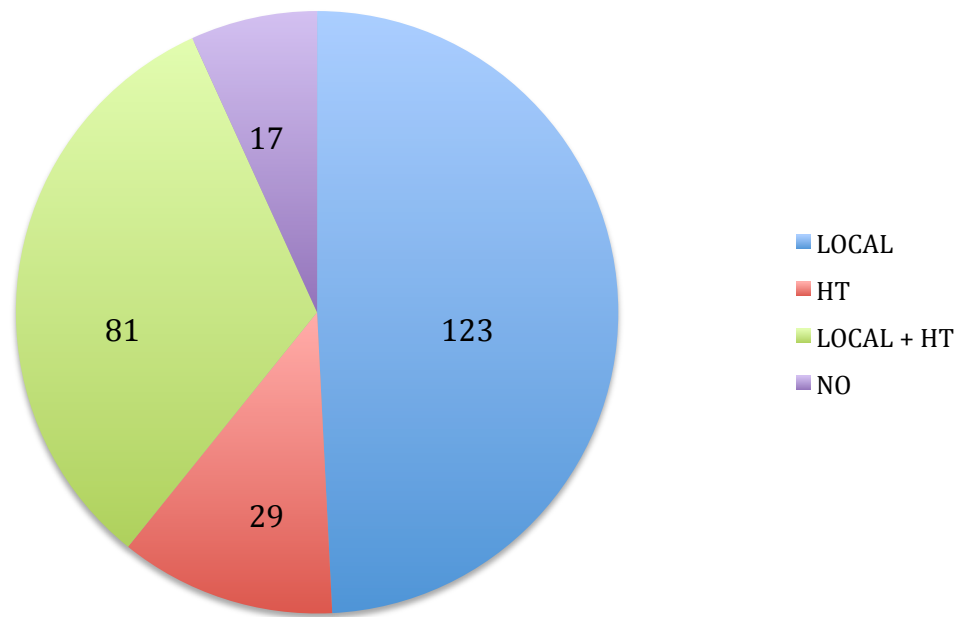


RESULTADOS

Tratamientos previos

Se dividieron globalmente en tratamiento local previo, tratamiento hormonal, ambos tratamientos y sin tratamiento.

Gráfico 3: Tratamientos previos de los pacientes



En la siguiente tabla se especifican con más exactitud los diferentes tratamientos :

Tabla 11: Tratamientos previos de los pacientes en los diferentes estudios

Tratamiento recibido	Nº de estudios
Radiofrecuencia	1
Radiofrecuencia y radioterapia	1
No tratamiento	17
Hormonoterapia	29
Radioterapia	24
Radioterapia y Hormonoterapia	50
Braquiterapia	12
Braquiterapia y Hormonoterapia	3
RT + HT + Braquiterapia	1
Prostatectomía	61

RESULTADOS

Prostatectomía y Hormonoterapia	12
Prostatectomía y Radioterapia	23
PR + RT + HT	14
Crioterapia	1
Crioterapia + RT + HT	1

Valor del PSA en el momento de realizarse la prueba

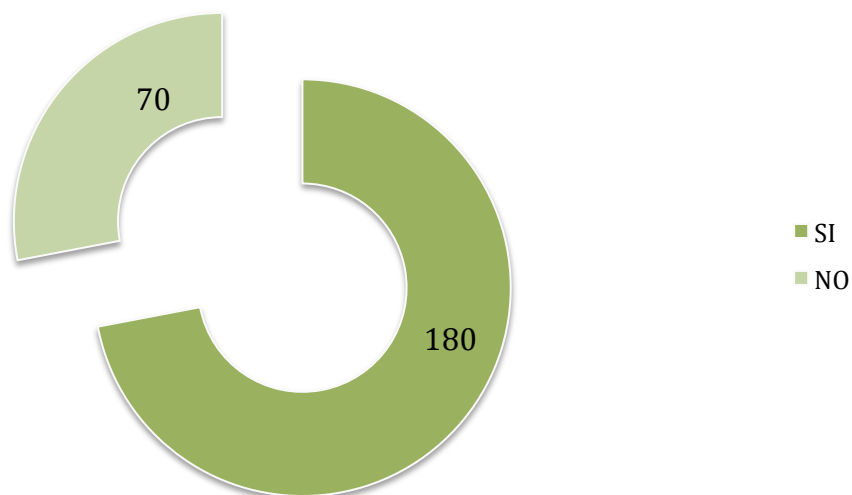
En 6 estudios no se dispuso del valor del PSA en el momento de la realización de la PET-TC. El valor del PSA medio (expresado en ng/mL) fue de 8,96, con una desviación estándar de 21,60 y un rango entre 0,02 y 229 (moda 0,04 , mediana 3,4). El P75 fue de 6,97.

Paciente bajo terapia hormonal en el momento de la realización del estudio

En 180 estudios el paciente no estaba bajo tratamiento en el momento de la realización del estudio PET-TC colina y en 70 si o estaba

Gráfico 4: Distribución de estudios con y sin hormonoterapia concomitante a la PET-TC

Hormonoterapia concomitante



RESULTADOS

Seguimiento de los pacientes

El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 25 semanas, con una desviación estándar de 11,35 y un rango entre 2 y 51 (moda 17, mediana 24). 11 de los pacientes fallecieron durante el seguimiento.

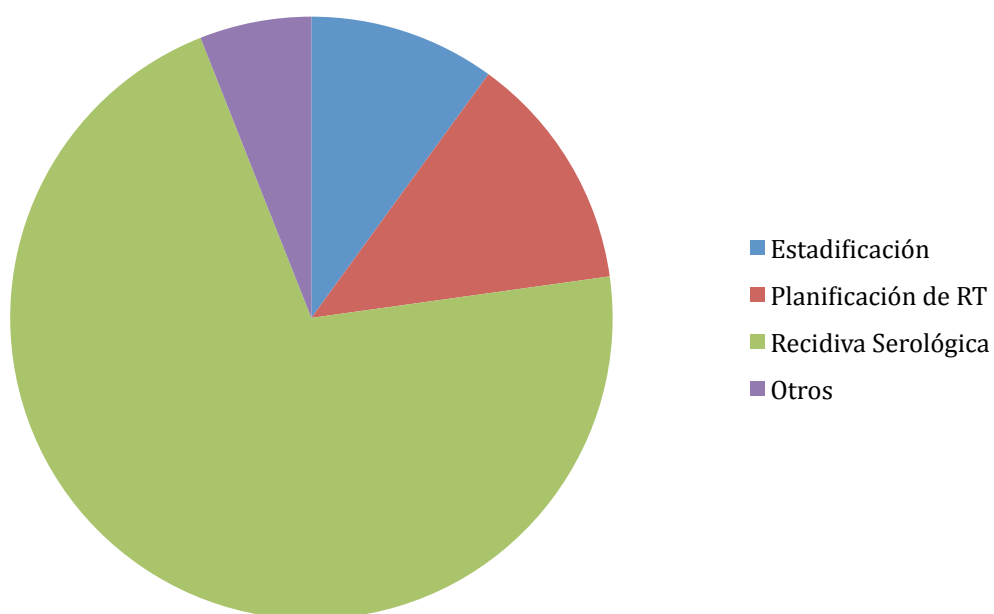
Indicaciones de los estudios

Las indicaciones de los estudios y distribución se indican en la siguiente tabla y gráfico:

Tabla 12: Indicaciones de la PET-TC colina y su distribución

Indicación	Número de estudios
Estadificación	25
Planificación de RT	32
Recidiva serológica	178
Seguimiento	15

Gráfico 5. Indicaciones de la PET-TC colina



RESULTADOS

6.2 – RESULTADOS DE LA PET-TC colina.

Se valoró la presencia de enfermedad a nivel local, a ganglionar, a distancia y de una manera global. La tabla con resultados se adjunta en el anexo 1.

De los 250 estudios, 189 (75,6%) fueron positivos y 61 (24,4%) fueron negativos. Dentro de los estudios positivos, en 23 (13,08%) la afectación era solo a distancia, en 34 (17,80%) solo ganglionar, en 57 (29,84%) solo local, en 28 (14,65%) local y ganglionar, en 13 (6,80%) local y a distancia, en 15 (7,85%) ganglionar y a distancia y en 19 (9,94%) a todos los niveles.

Verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos

Tabla 13. Relación de VP, VN, FN y FP

	VP	VN	FN	FP
General	181	28	33	8
Local	116	92	40	2
Ganglionar	90	151	3	6
Distancia	66	175	2	7

En la comprobación de los hallazgos desde un punto de vista global de la técnica se obtuvieron 181 verdaderos positivos, 28 verdaderos negativos, 33 falsos negativos y 8 falsos positivos.

En la valoración de los hallazgos a nivel local se obtuvieron 116 verdaderos positivos, 92 verdaderos negativos, 40 falsos negativos y 2 falsos positivos.

En la valoración de los hallazgos a nivel ganglionar se obtuvieron 90 verdaderos positivos, 151 verdaderos negativos, 3 falsos negativos y 6 falsos positivos.

En la valoración de los hallazgos a distancia se obtuvieron 66 verdaderos positivos, 175 verdaderos negativos, 2 falsos negativos y 7 falsos positivos.

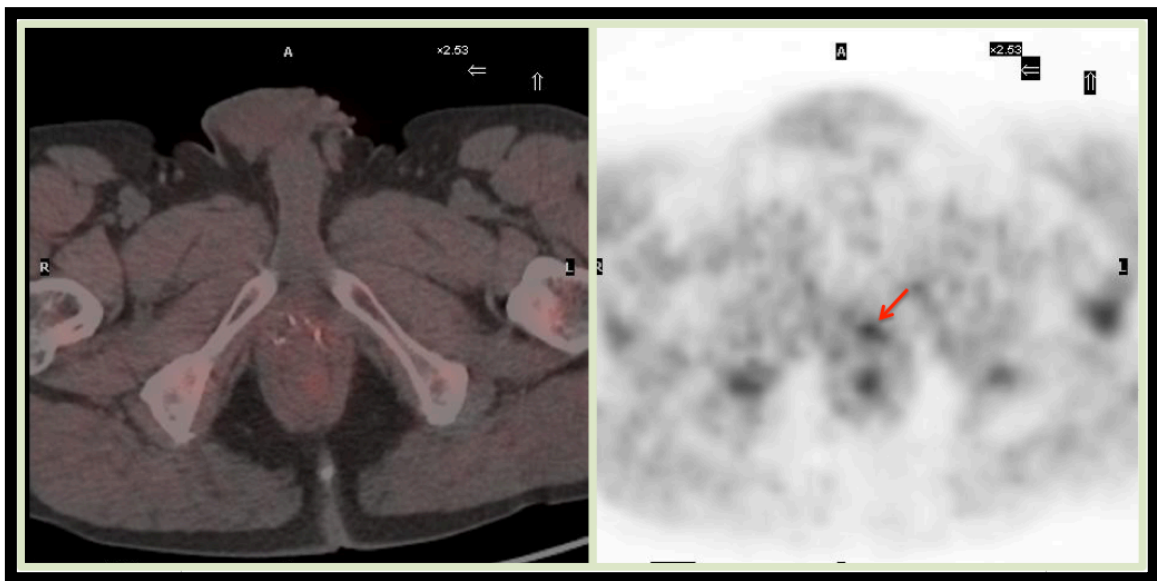
6.2.1 – FALSOS POSITIVOS DE LA PET-TC COLINA

6.2.1.1 - Falsos positivos a nivel local

Estudio 93

Se consideró positivo el estudio a nivel local debido al depósito prostático indicado con la flecha en la imagen 2, que se apreciaba desde las primeras imágenes de adquisición. En la evolución del paciente el PSA sérico descendió espontáneamente.

Imagen 2 . Estudio 93

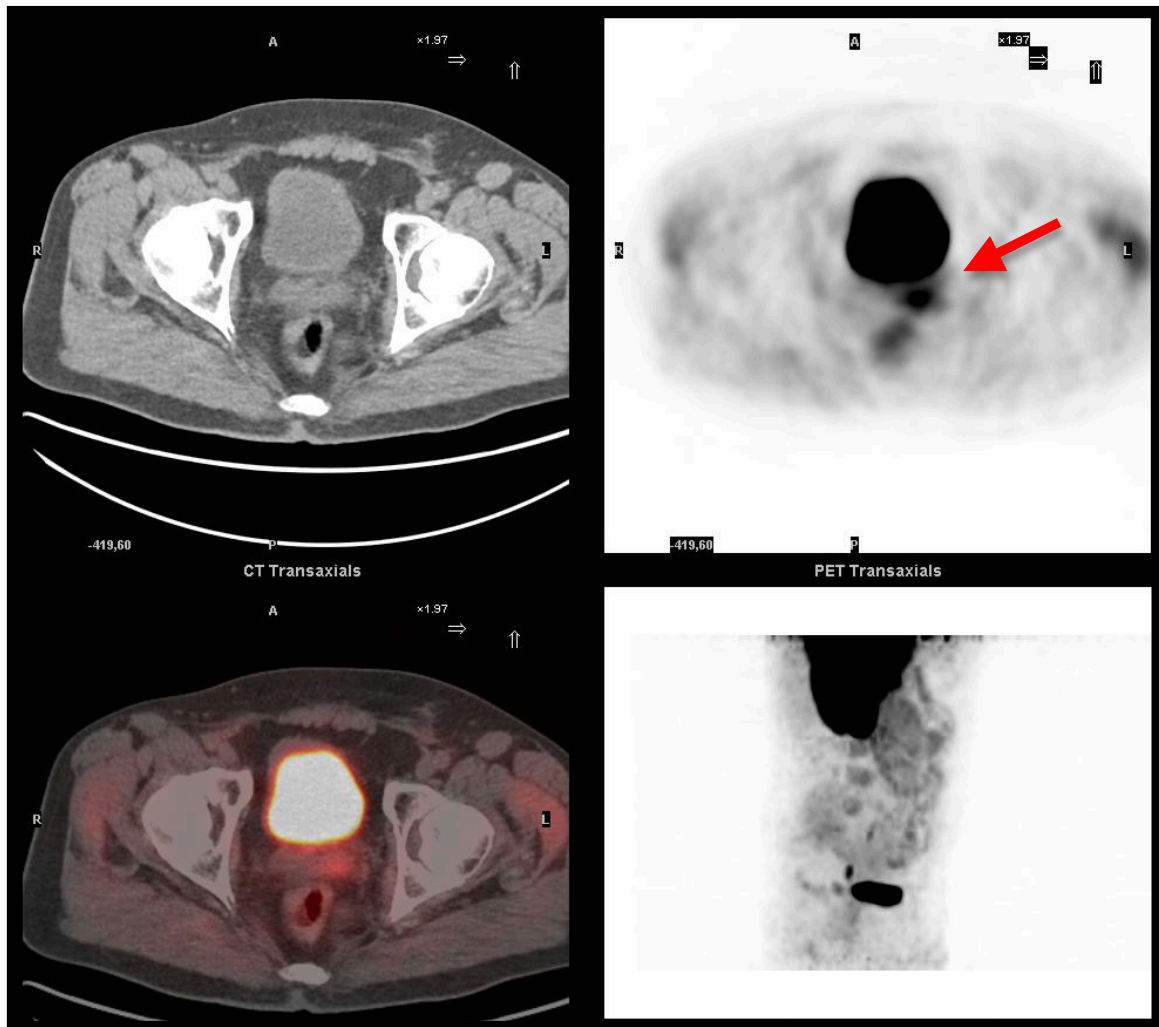


RESULTADOS

Estudio 132

Captación de elevada intensidad y asimétrica a nivel de la vesícula seminal izquierda (flecha en la imagen 3). Se interpretó como positivo a este nivel. En la evolución del paciente se produjo un descenso espontáneo del PSA sérico sin intervención médica.

Imagen 3. Estudio 132



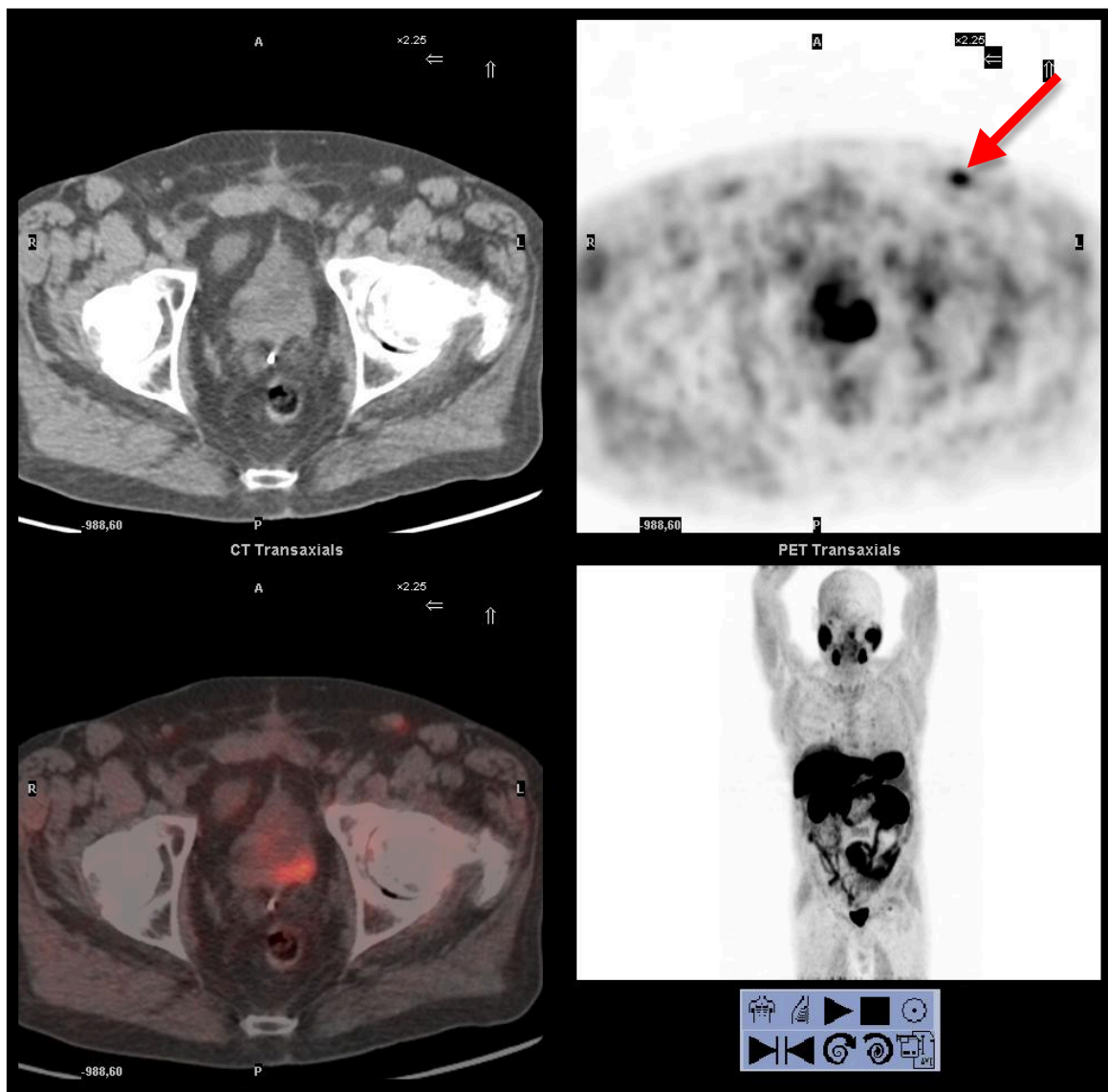
RESULTADOS

6.2.1.2 - Falsos positivos a nivel ganglionar

Estudio 57

Se consideró como positiva la adenopatía inguinal izquierda que se aprecia en la imagen 4 (flecha). Se observó una captación temprana, persistente y en aumento de la misma, así como una morfología redondeada y ausencia de centro graso en la TAC. En el seguimiento la anatomía patológica del ganglio resultó negativa para malignidad.

Imagen 4 . Estudio 57

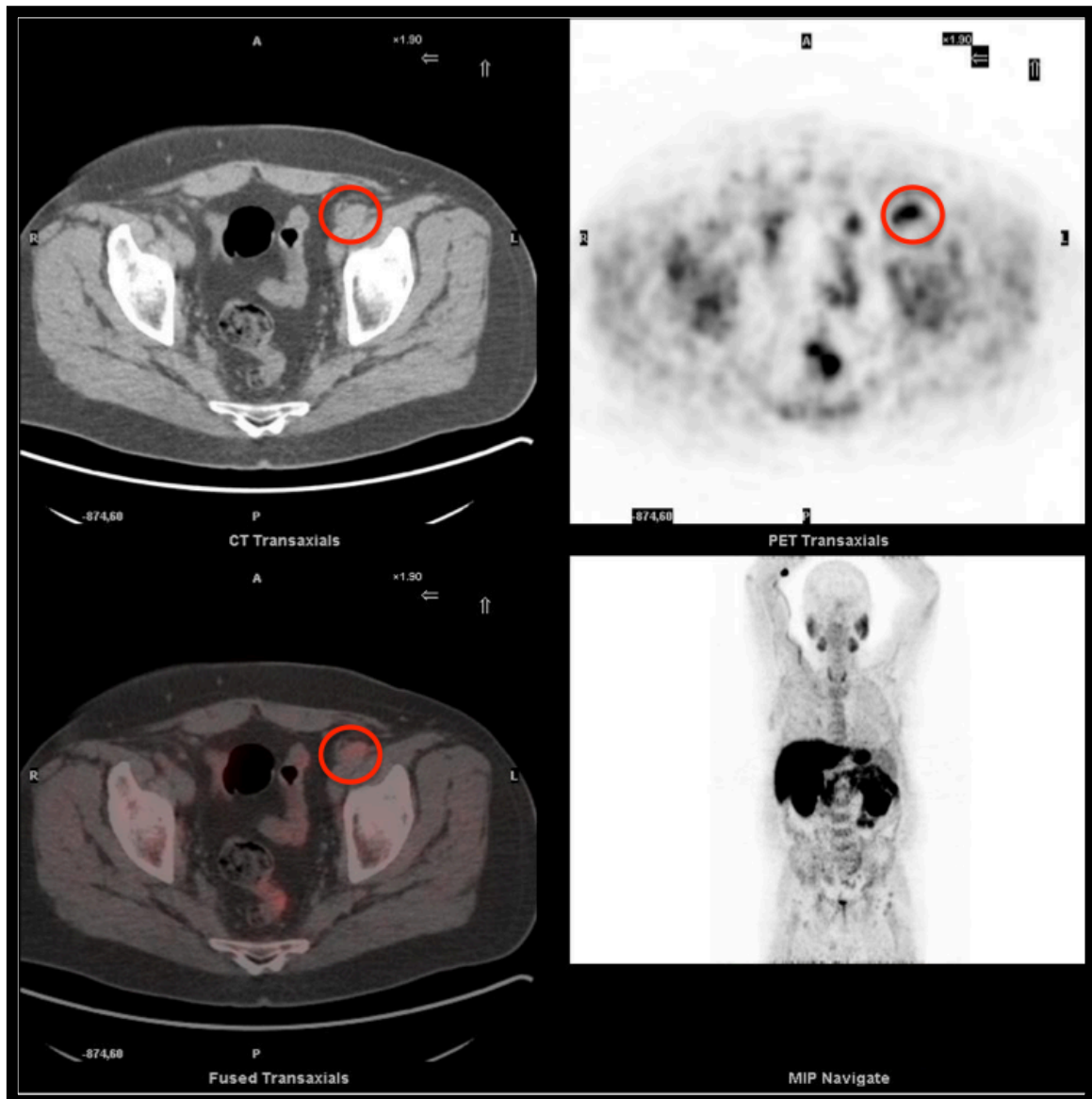


RESULTADOS

Estudio 78

Se objetivaron múltiples adenopatías en cadenas ilíacas bilaterales con captación patológica y de tamaño aumentado (sobre todo en el lado izquierdo), señaladas en la imagen 5 con un círculo. Se decidió realizar linfadenectomía, siendo el resultado de la anatomía patológica de negativo para malignidad.

Imagen 5 . Estudio 78

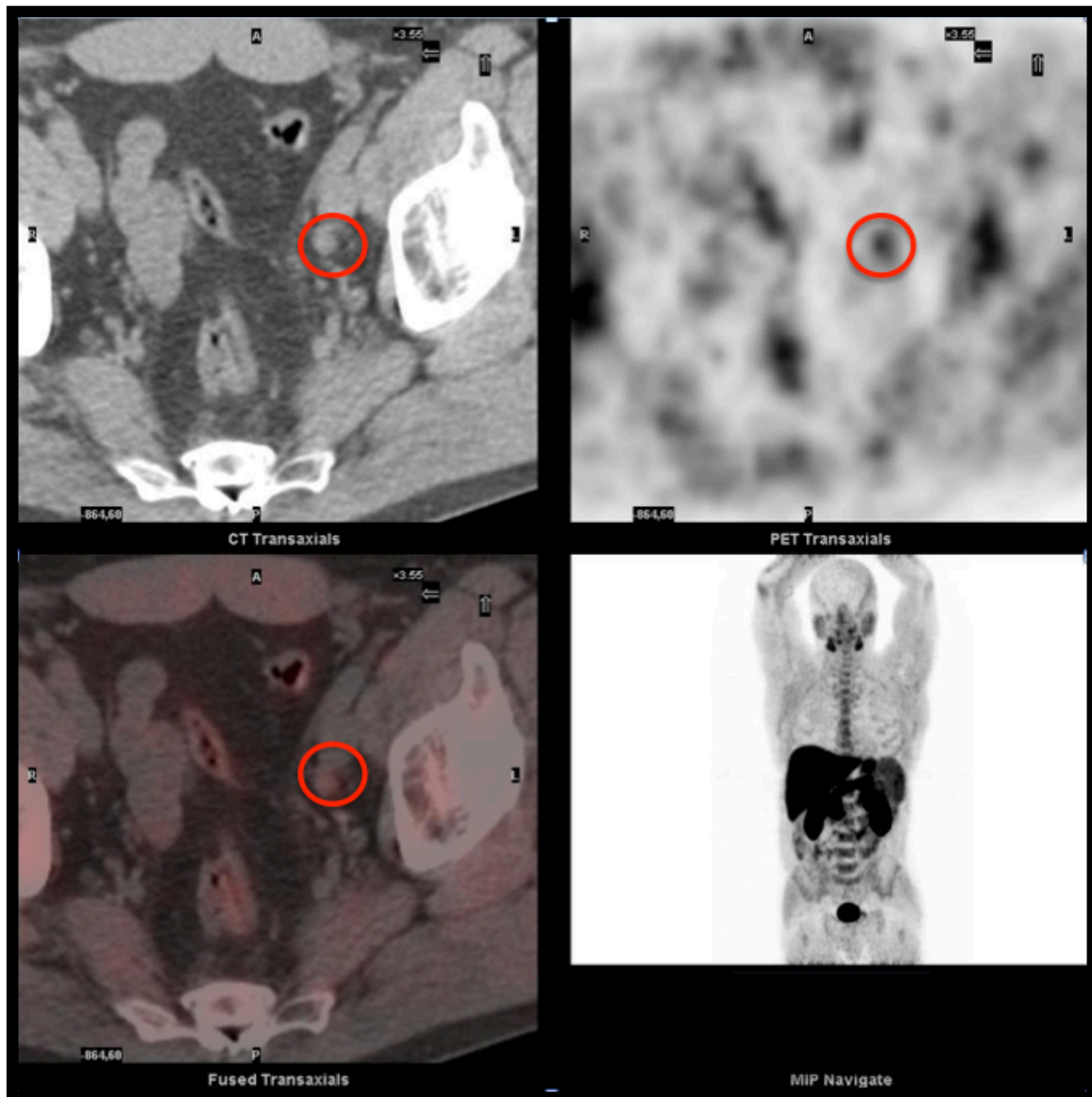


RESULTADOS

Estudio 93

Se consideró positivo el estudio a nivel ganglionar debido a la presencia de una adenopatía patológica con aumento de la captación en la cadena iliaca externa izquierda (círculos de la imagen 6). El PSA sérico del paciente descendió de manera espontánea en el seguimiento

Imagen 6. Estudio 93

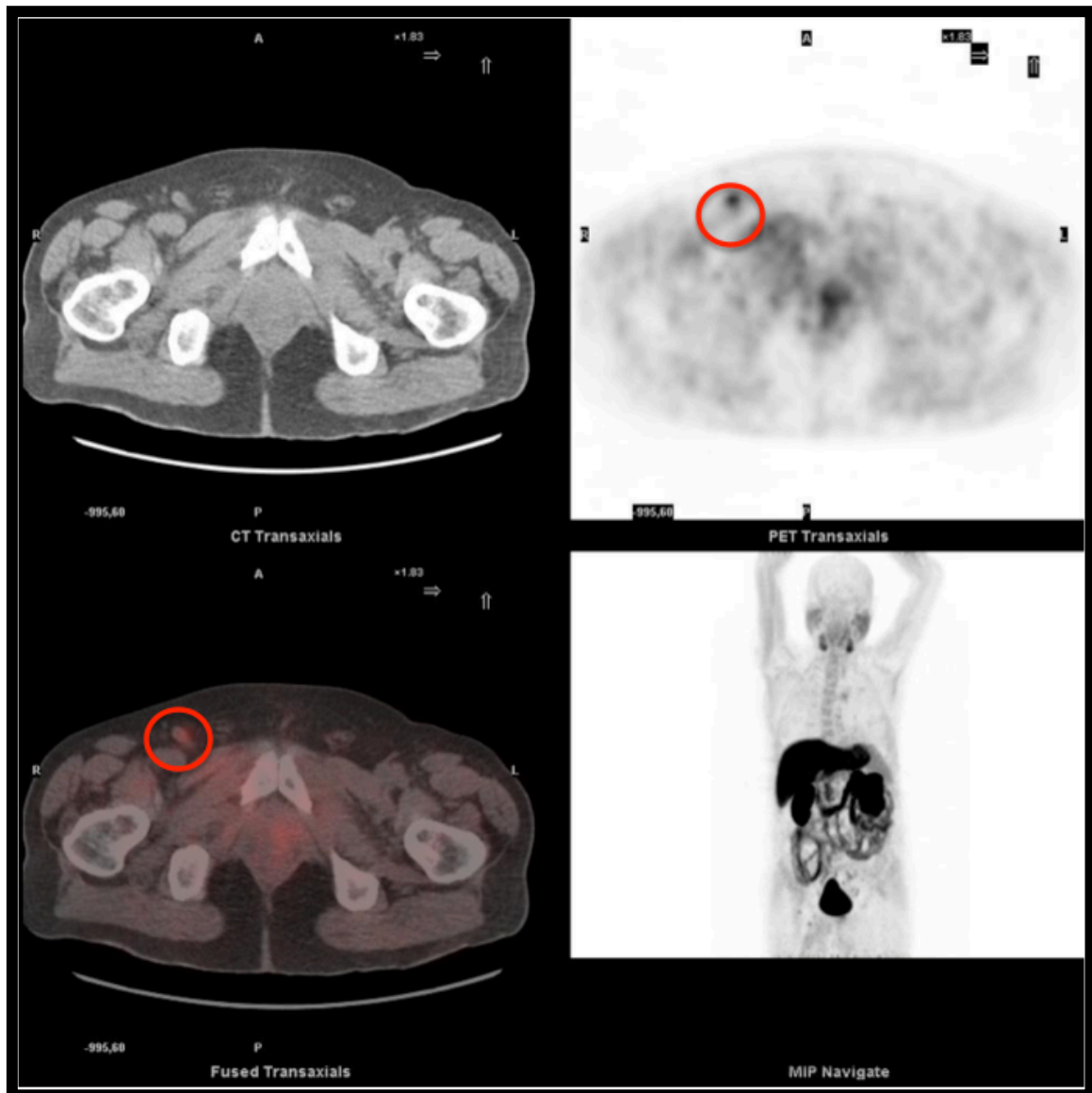


RESULTADOS

Estudio 130

Estudio positivo a nivel local y ganglionar. La adenopatía inguinal derecha (círculos en la imagen 7) se interpretó como positiva debido a la ausencia de centro graso y aumento de la captación (progresiva y desde imágenes tempranas). La anatomía patológica de la misma resultó negativa para malignidad.

Imagen 7 Estudio 130



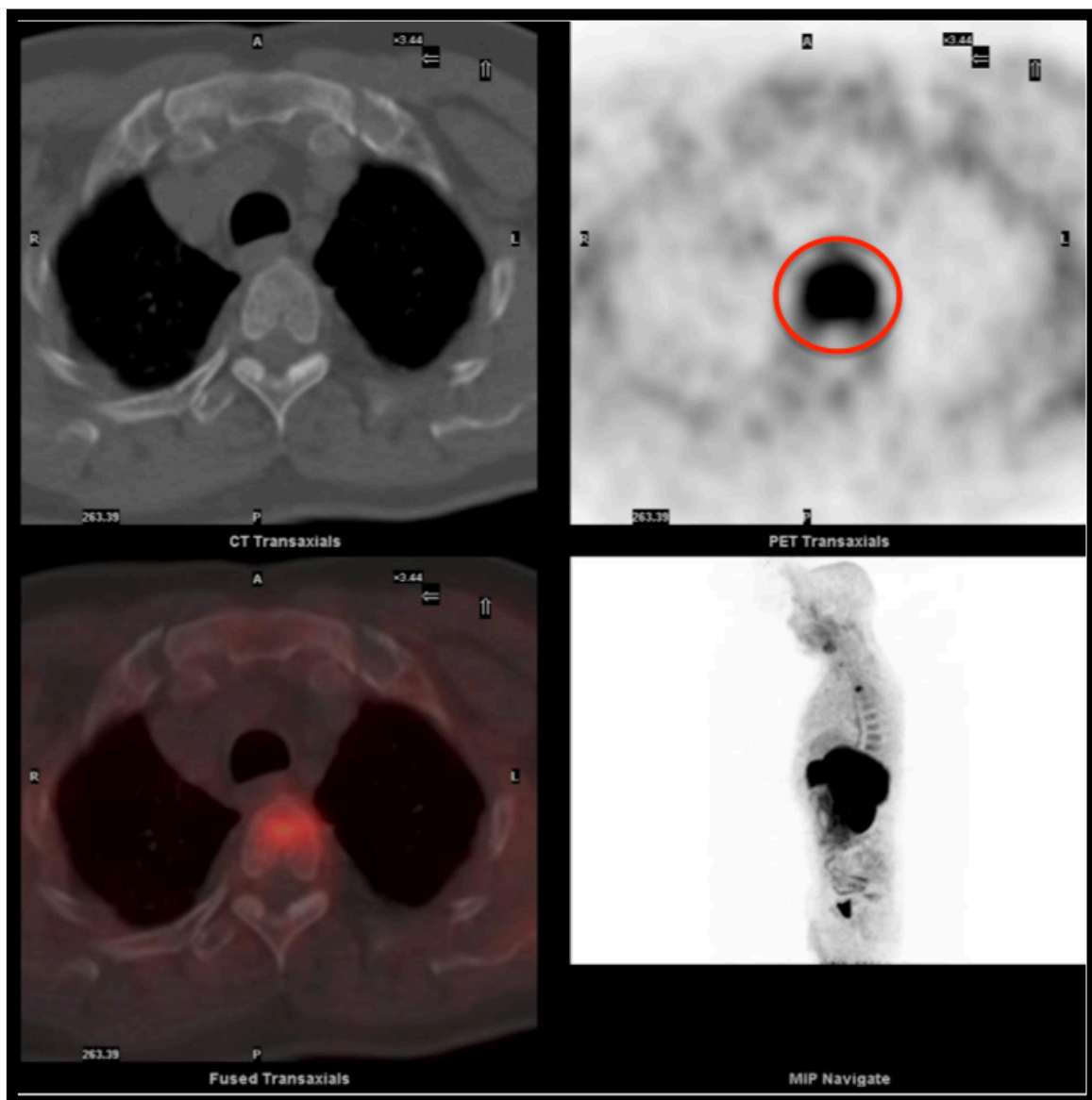
RESULTADOS

6.2.1.3 - Falsos positivos a distancia

Estudio 34

Se interpretó como positiva la captación en vértebra dorsal (círculo en imagen 8). La resonancia magnética la describió como aplastamiento vertebral. En PET-TC colina posterior la captación desapareció.

Imagen 8. Estudio 34

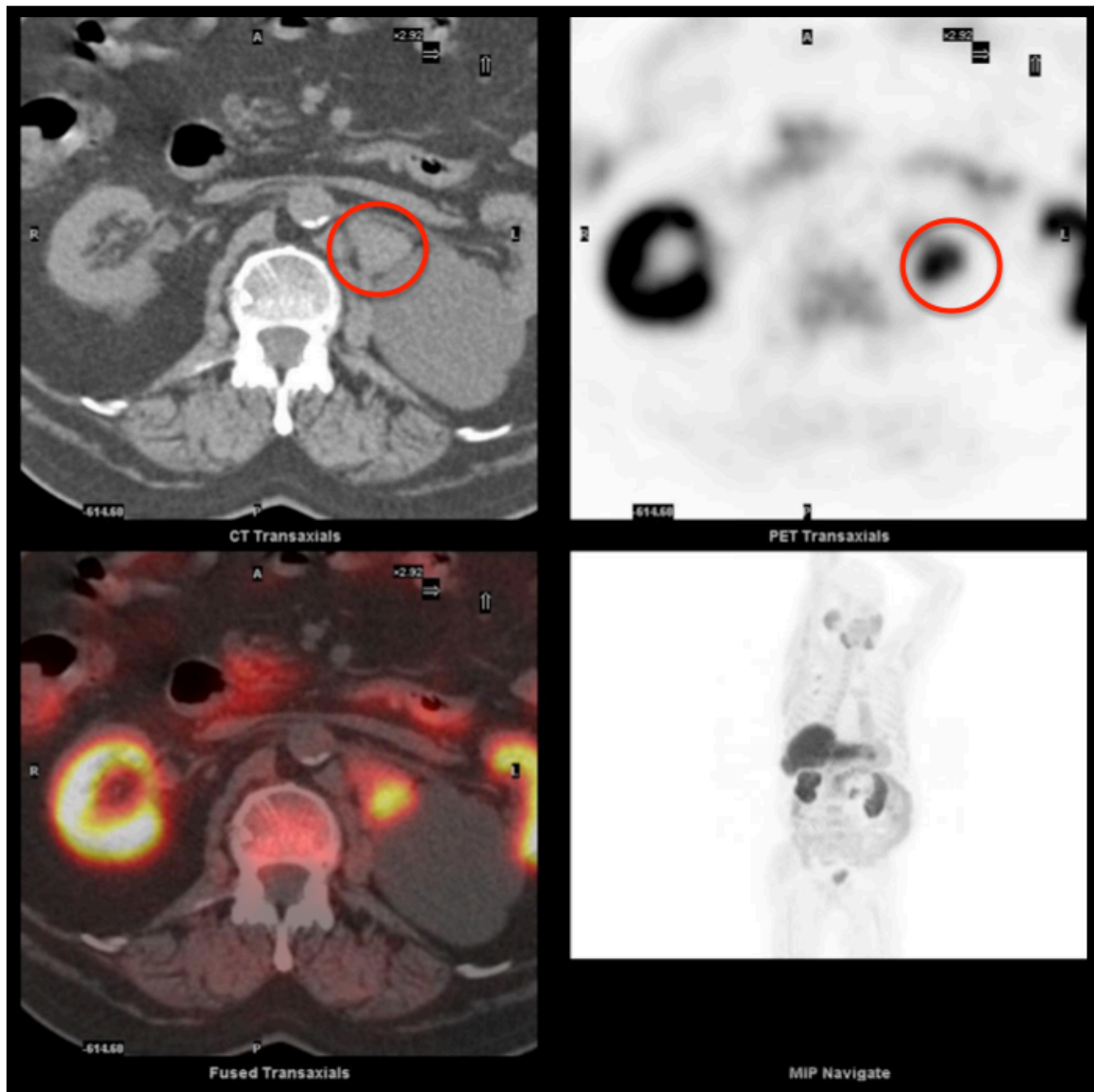


RESULTADOS

Estudio 58

Adenopatías paraaórticas izquierdas que se interpretaron como positivas (círculos en imagen 9) tanto en la TAC como en la PET-TC colina. El paciente presentaba una PSA indetectable, así como en los siguientes controles.

Imagen 9. Estudio 58

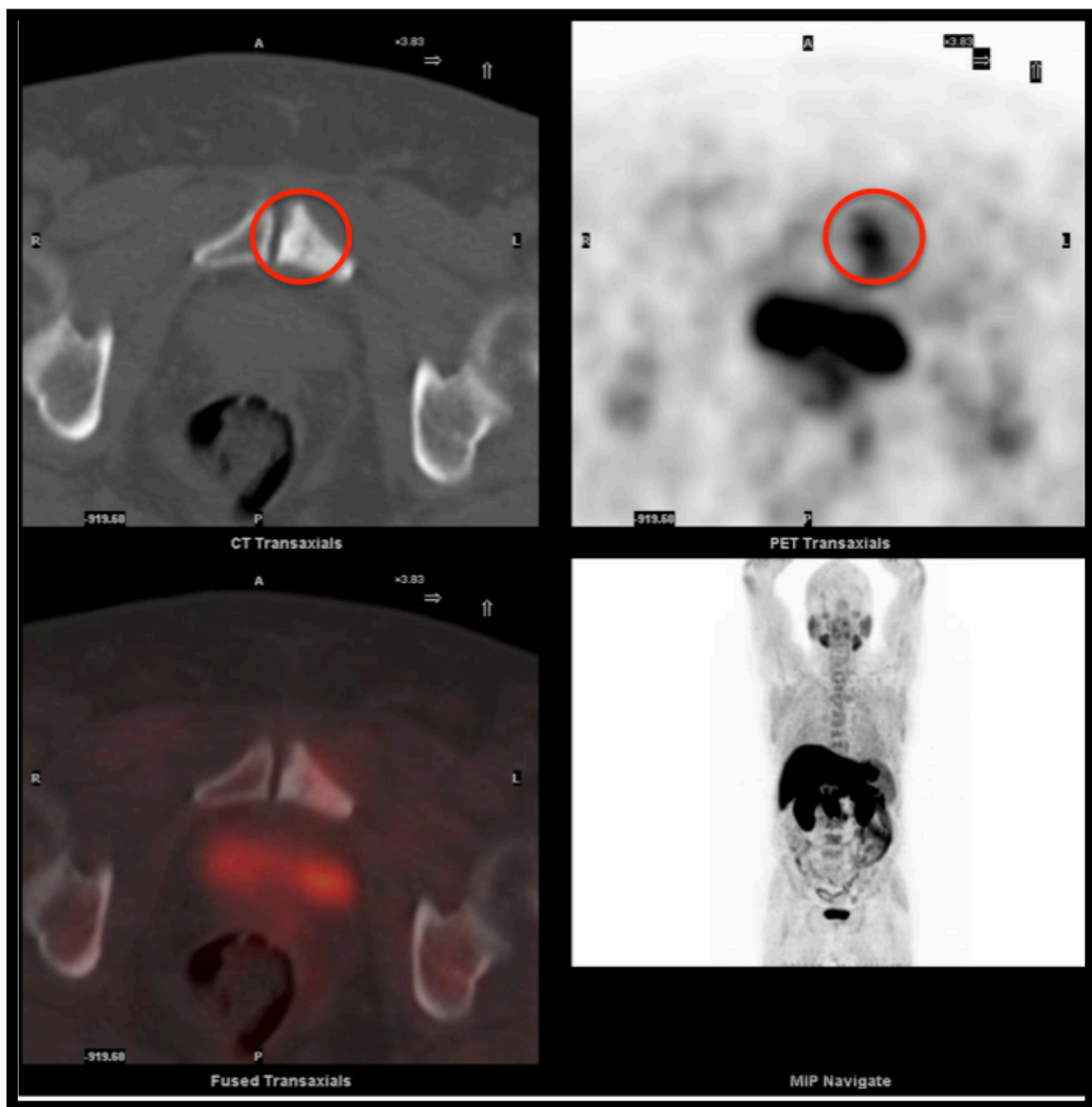


RESULTADOS

Estudio 68

Captación patológica en sínfisis pubiana izquierda, asociada a esclerosis, que se interpretó como positivo (círculos en imagen 10). La anatomía patológica fué negativa para malignidad. La captación desaparece en siguiente estudios PET-TC colina.

Imagen 10. Estudio 68

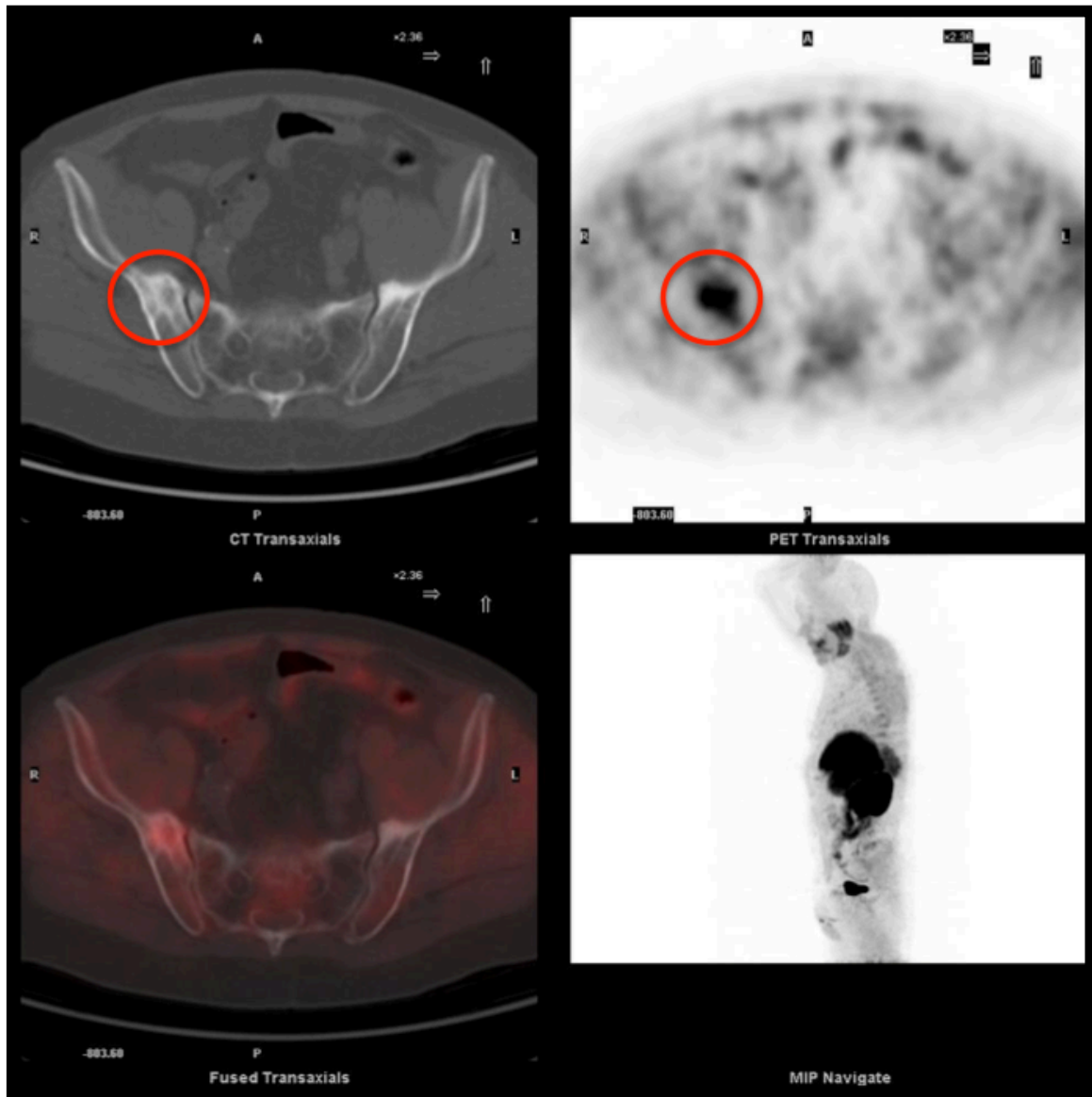


RESULTADOS

Estudio 228

Captación patológica en hueso iliaco derecho (círculos en imagen 11) interpretada como positiva. En estudio PET-TC colina de seguimiento desaparece la captación y en la TC y RM interpretan las imágenes como fracturas varias a ese nivel.

Imagen 11. Estudio 228



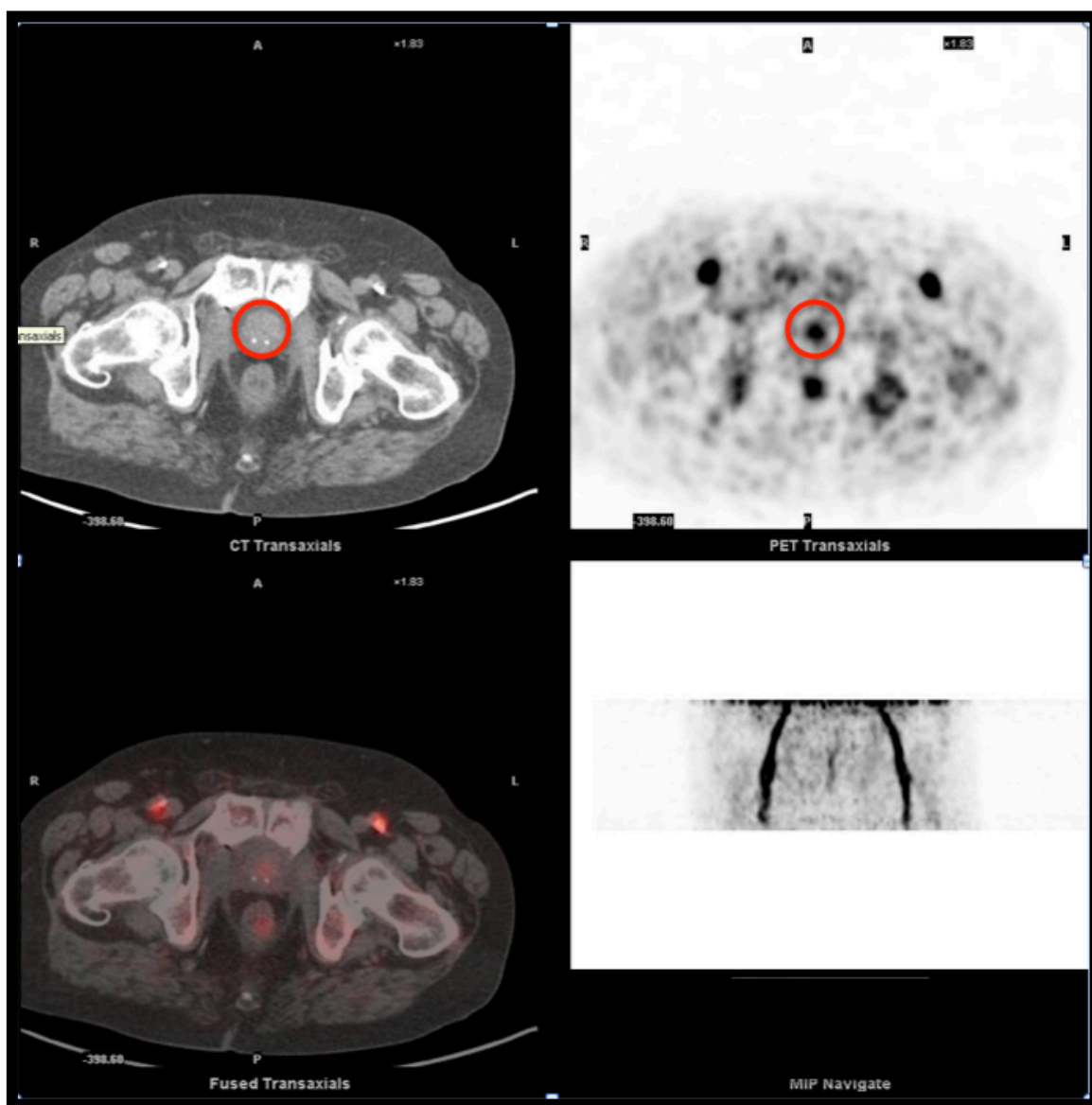
RESULTADOS

6.2.1.4 - Hallazgos incidentales

Estudio 1. Carcinoma urotelial sólido de alto grado

Se apreció un depósito patológico desde las primeras adquisiciones a nivel de la vejiga (círculos en la imagen 12), antes de apreciarse eliminación urinaria en el estudio. La anatomía patológica dio el resultado de carcinoma urotelial sólido de alto grado pt2 G4.

Imagen 12. Estudio 1

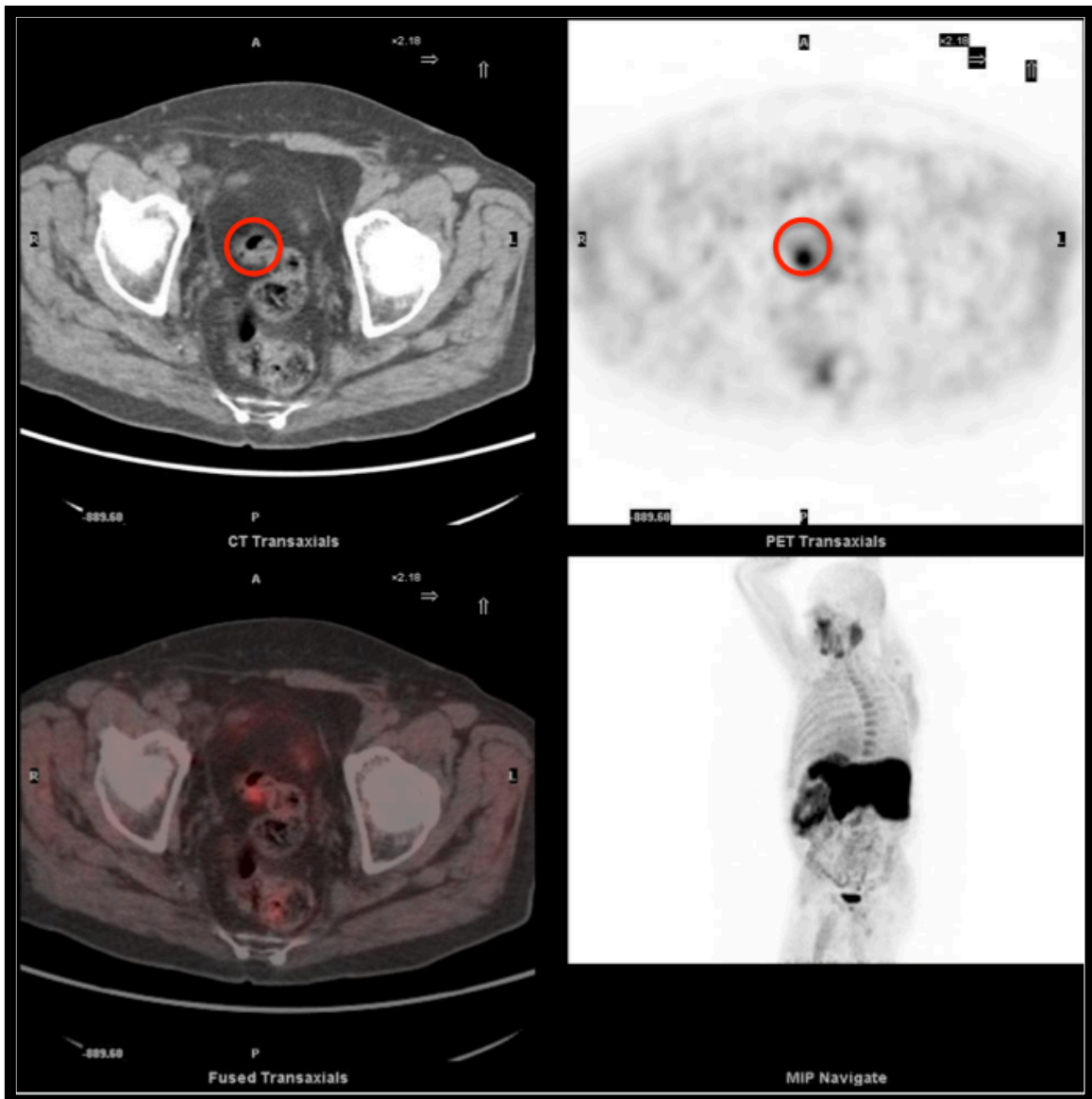


RESULTADOS

Estudio 20. Adenoma tubular en sigma.

Captación focal patológica localizada en sigma (círculos en imagen 13). La anatomía patológica dio como resultado adenoma tubular.

Imagen 13. Estudio 20

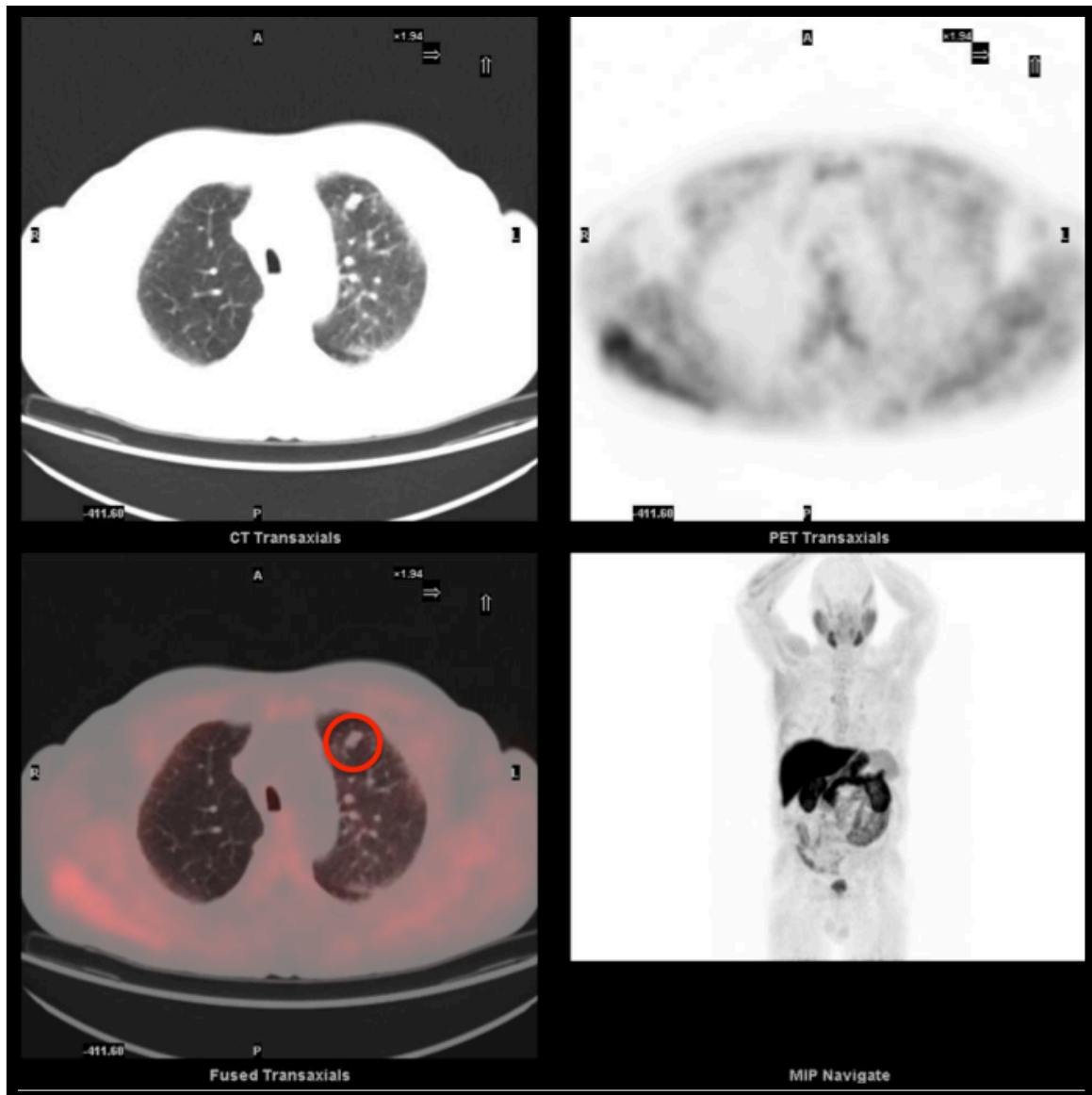


RESULTADOS

Estudio 82. Hamartoma.

Nódulo pulmonar solitario localizado en lóbulo superior izquierdo (círculo en imagen 14). No mostraba captación patológica de la 18F-Colina, así como de la 18F-FDG. Se decidió operar, siendo el resultado anatomopatológico de hamartoma.

Imagen 14. Estudio 82

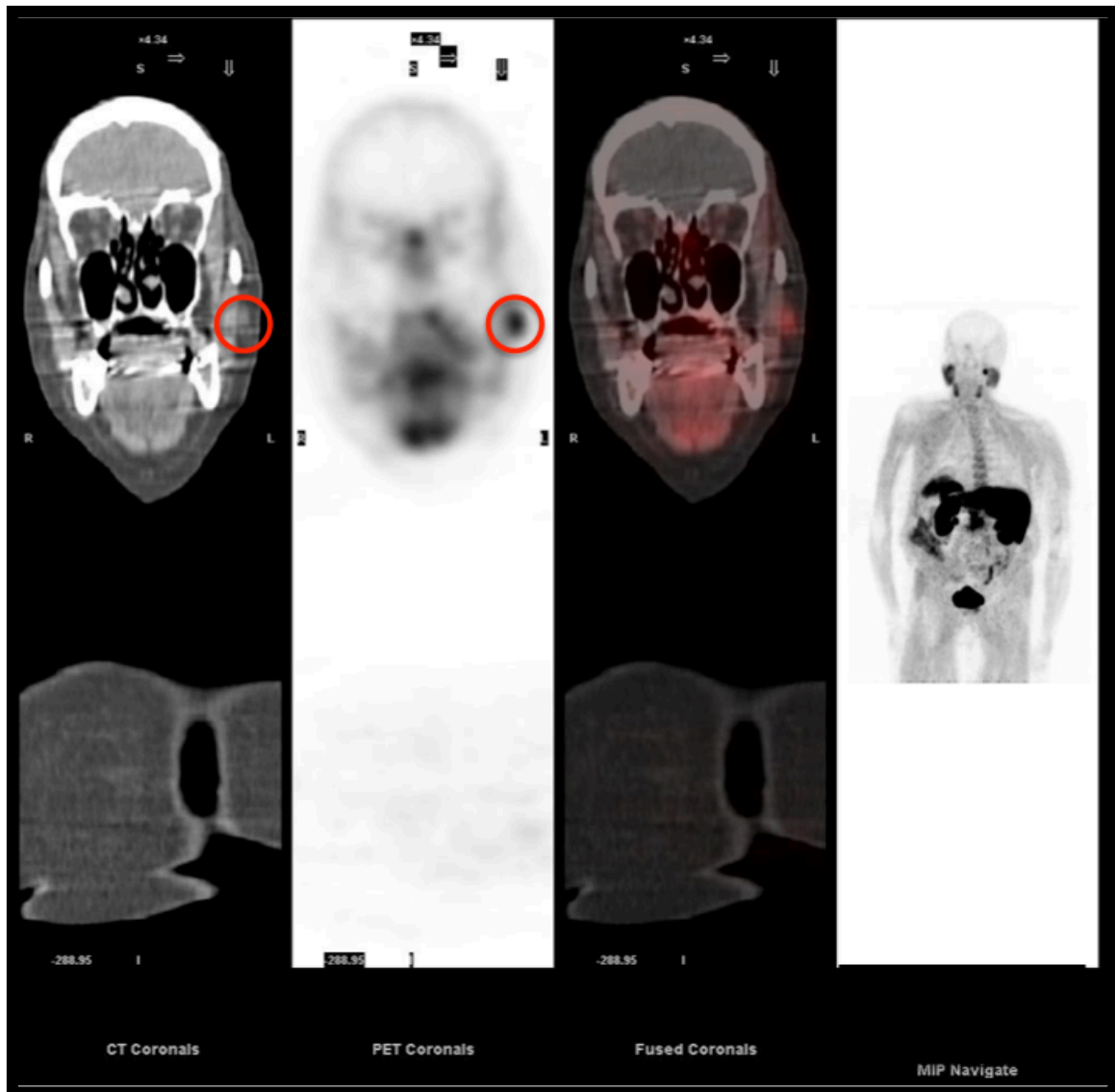


RESULTADOS

Estudio 146. Tumor de glándulas salivales

Depósito patológico localizado en lesión nodular a nivel del pterigoides izquierdo (círculos en imagen 15). La anatomía patológica de la lesión dio el resultado de tumor de glándulas salivales.

Imagen 15. Estudio 146

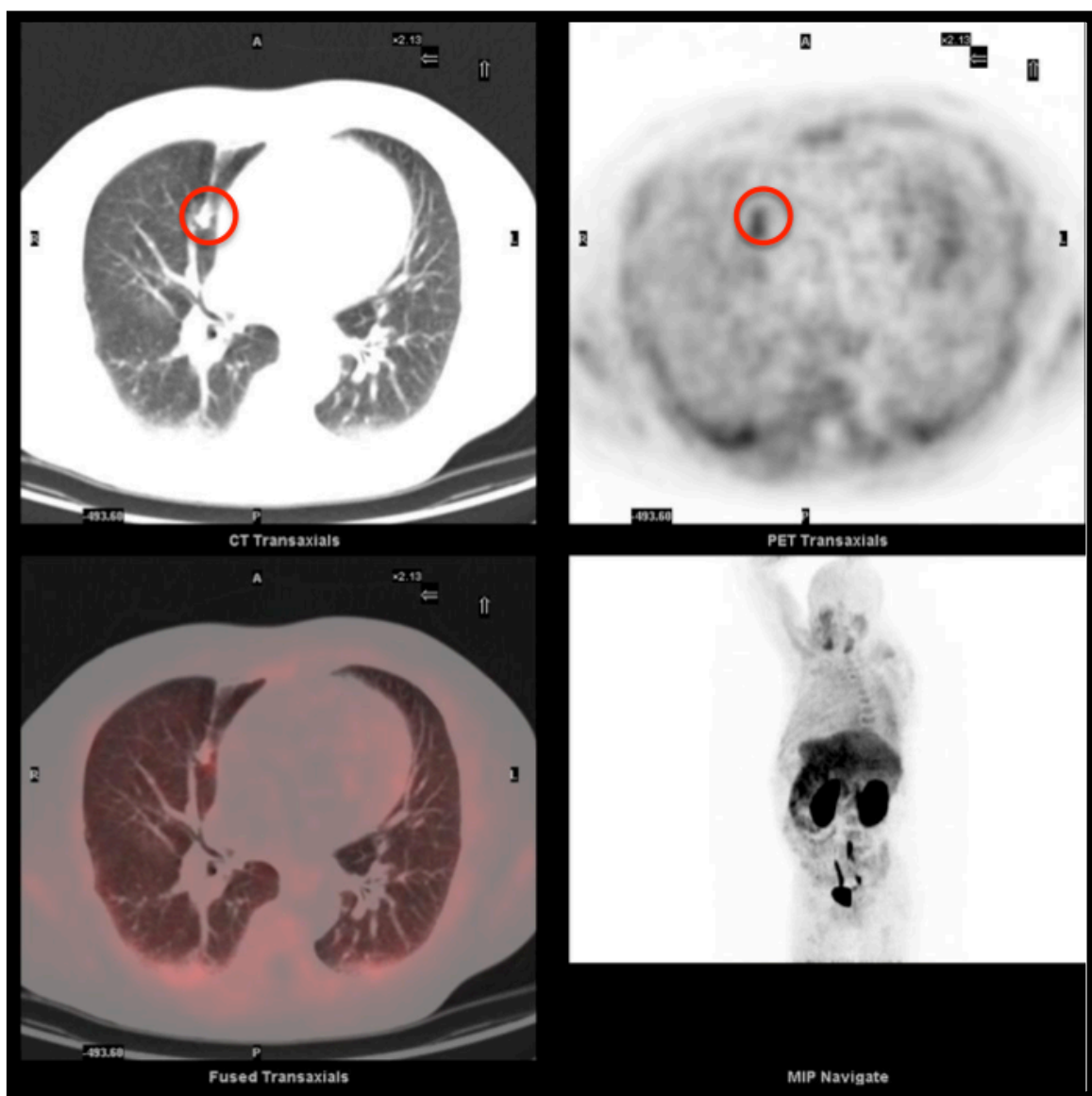


RESULTADOS

Estudio 154. Adenocarcinoma de pulmón

Nódulo pulmonar en segmento anterior del lóbulo superior derecho con incremento patológico de la captación (círculos imagen 16). En PET con ^{18}F -FDG mostró captación patológica también. Se realiza segmentectomía con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma de pulmón.

Imagen 16. Estudio 154

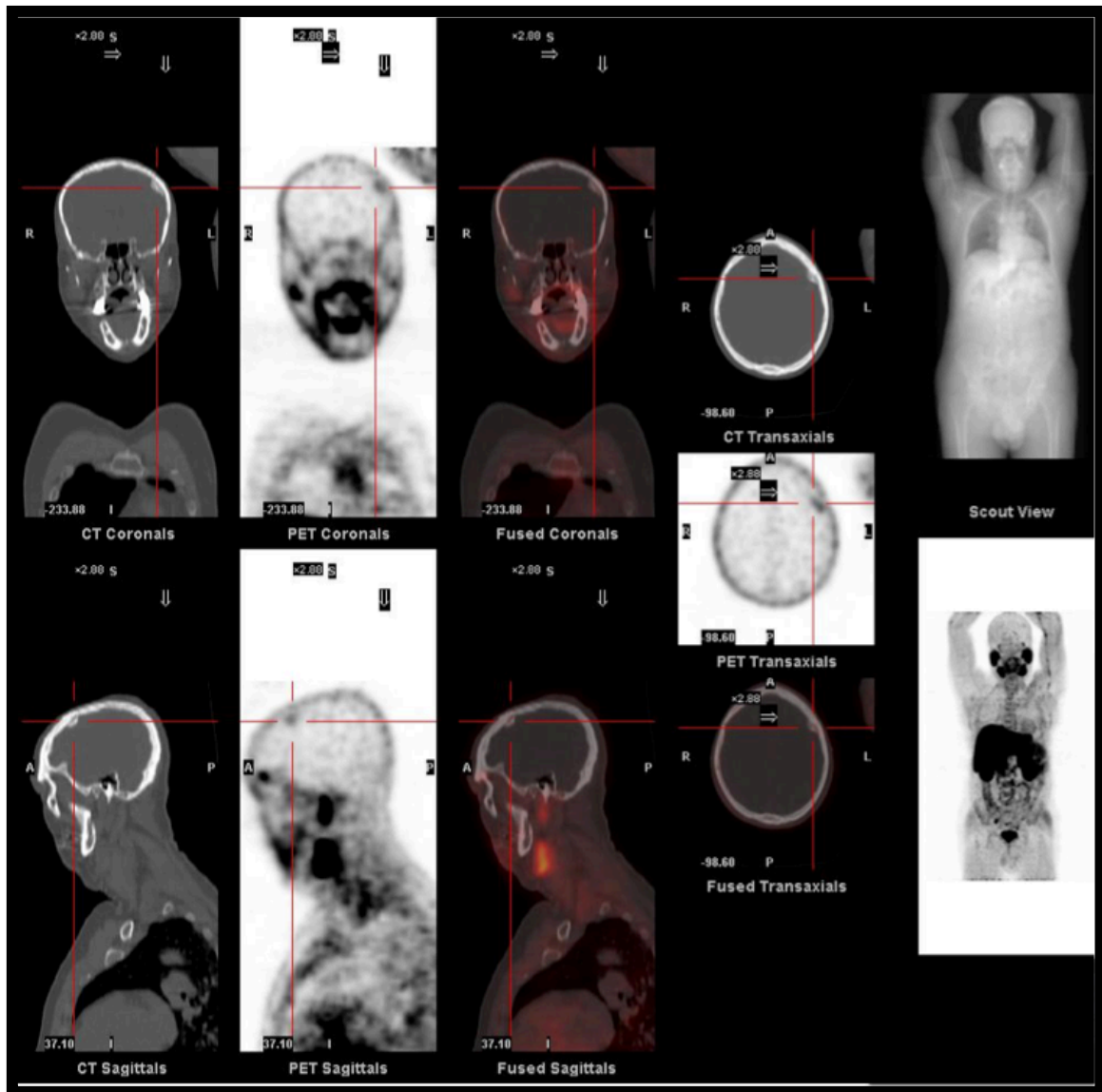


RESULTADOS

Estudio 170. Meningioma

Depósito patológico localizado en lesión fronto-parietal izquierda (cruces en la imagen 17). RM compatible con meningioma.

Imagen 17. Estudio 170

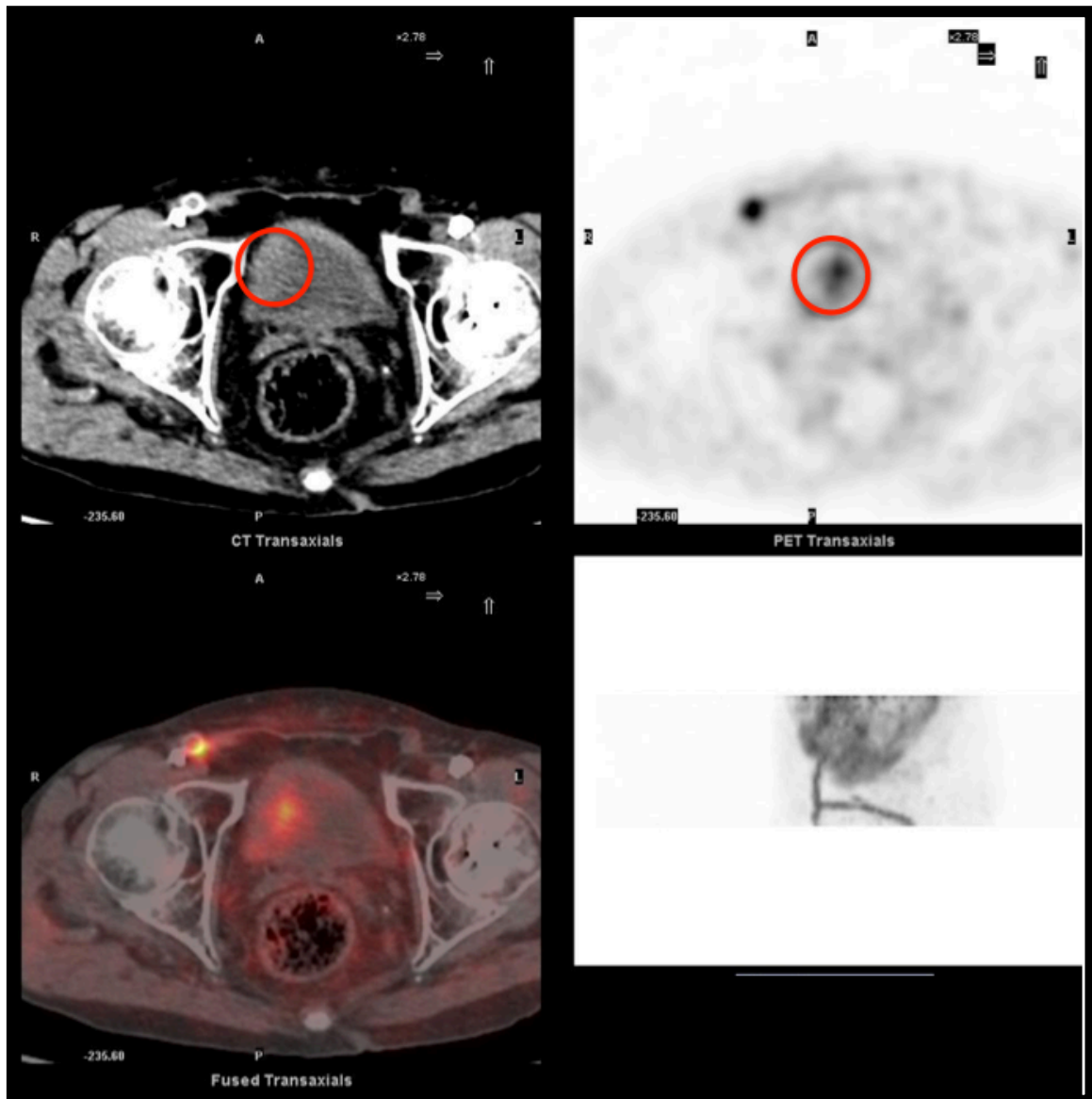


RESULTADOS

Estudio 185. Carcinoma urotelial

Engrosamiento de la pared vesical derecha, asociado a captación patológica precoz , previa a la eliminación urinaria del radiotrazador (círculos en la imagen 18). La anatomía patológica dio el resultado de tumor urotelial T1 G2.

Imagen 18. Estudio 185

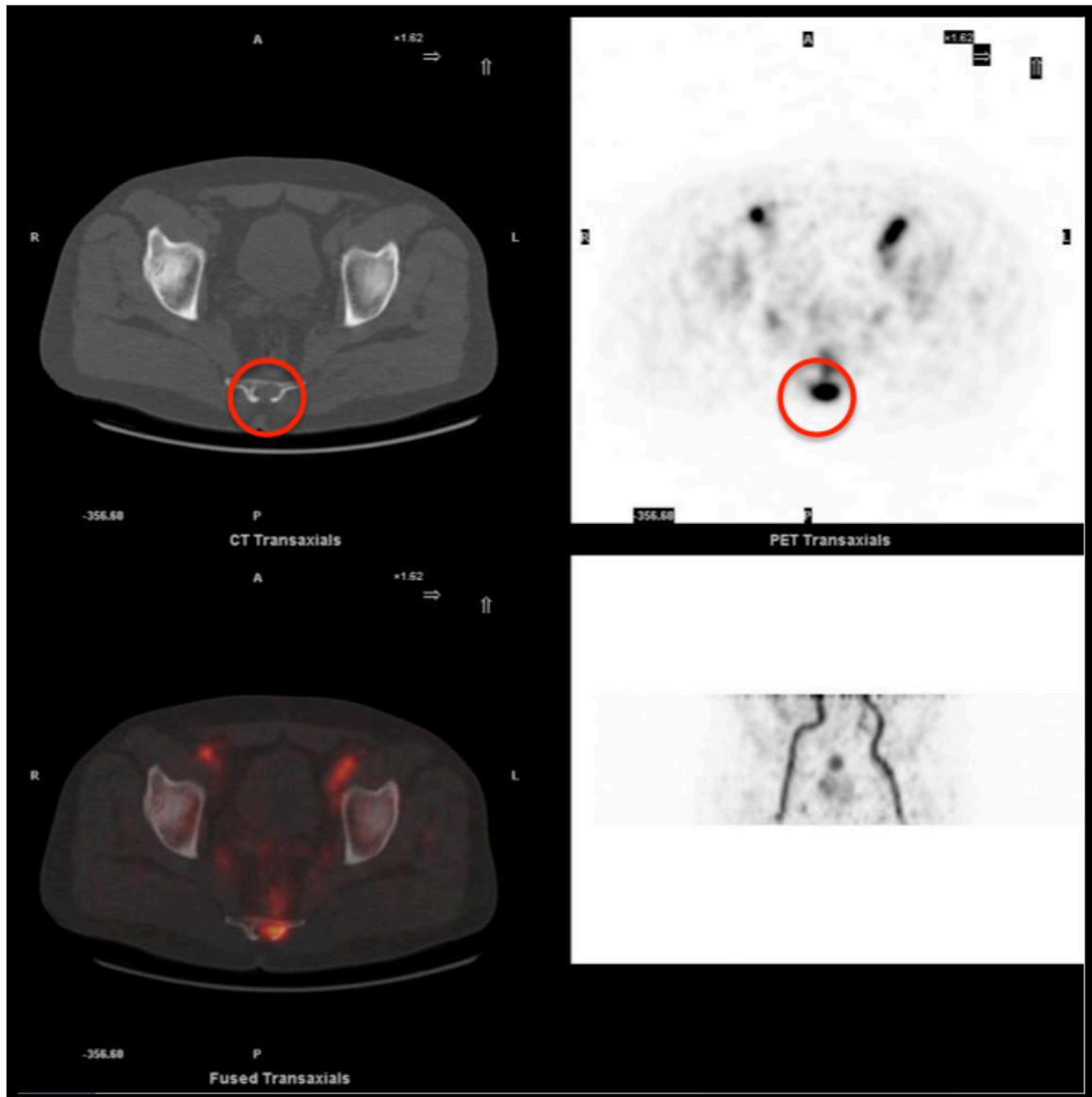


RESULTADOS

Estudio 189. Hemangioma

Imagen sacra hipodensa con aumento precoz de la captación que desaparece a lo largo del estudio (círculos en imagen 19). En RM se correlaciona con posible hemangioma.

Imagen 19. Estudio 189

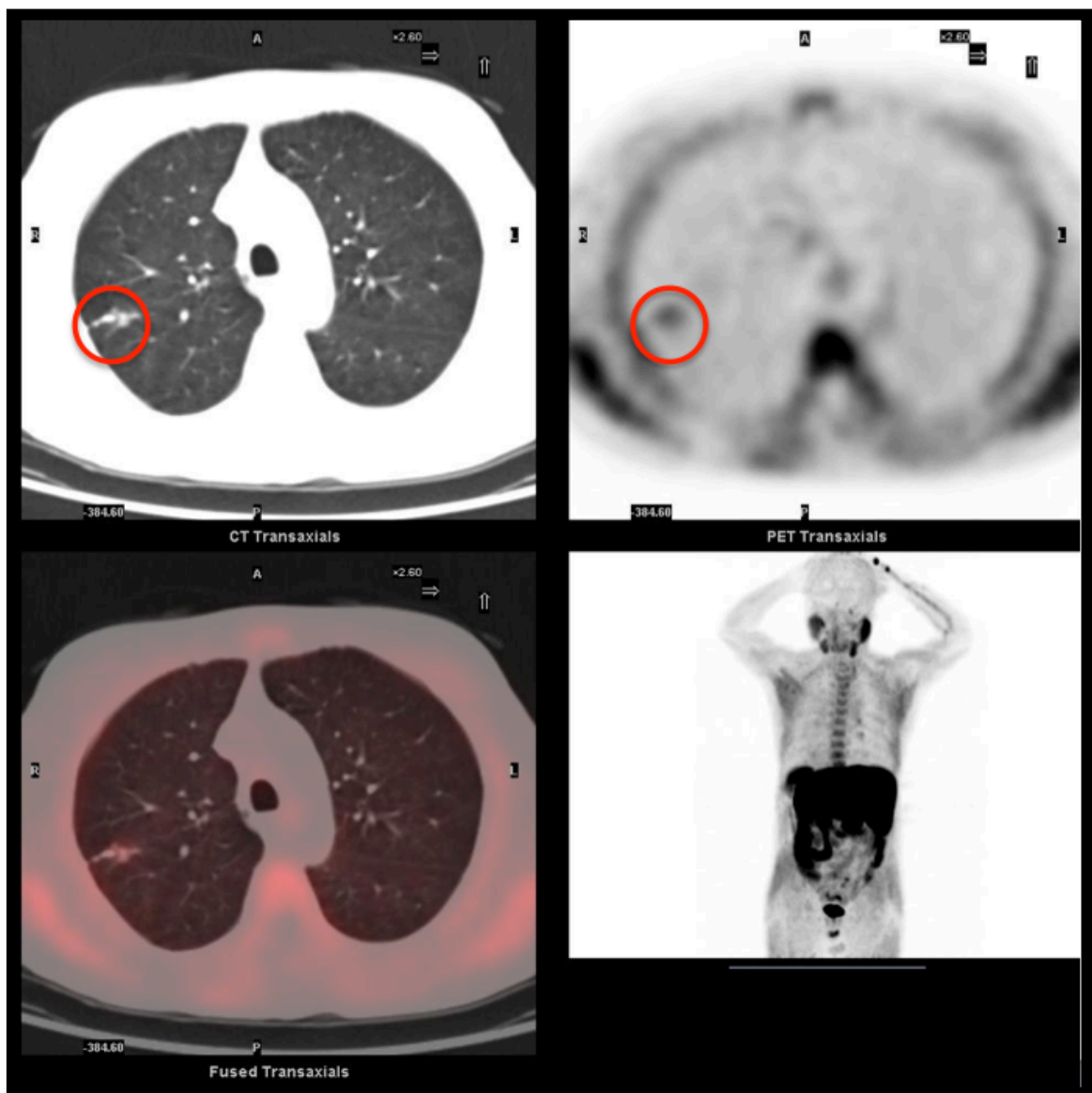


RESULTADOS

Estudio 237. Adenocarcinoma de pulmón.

Nódulo pulmonar en segmento posterior de lóbulo superior derecho, con captación patológica (círculos en imagen 20). La anatomía patológica dio adenocarcinoma de pulmón como resultado.

Imagen 20. Estudio 237

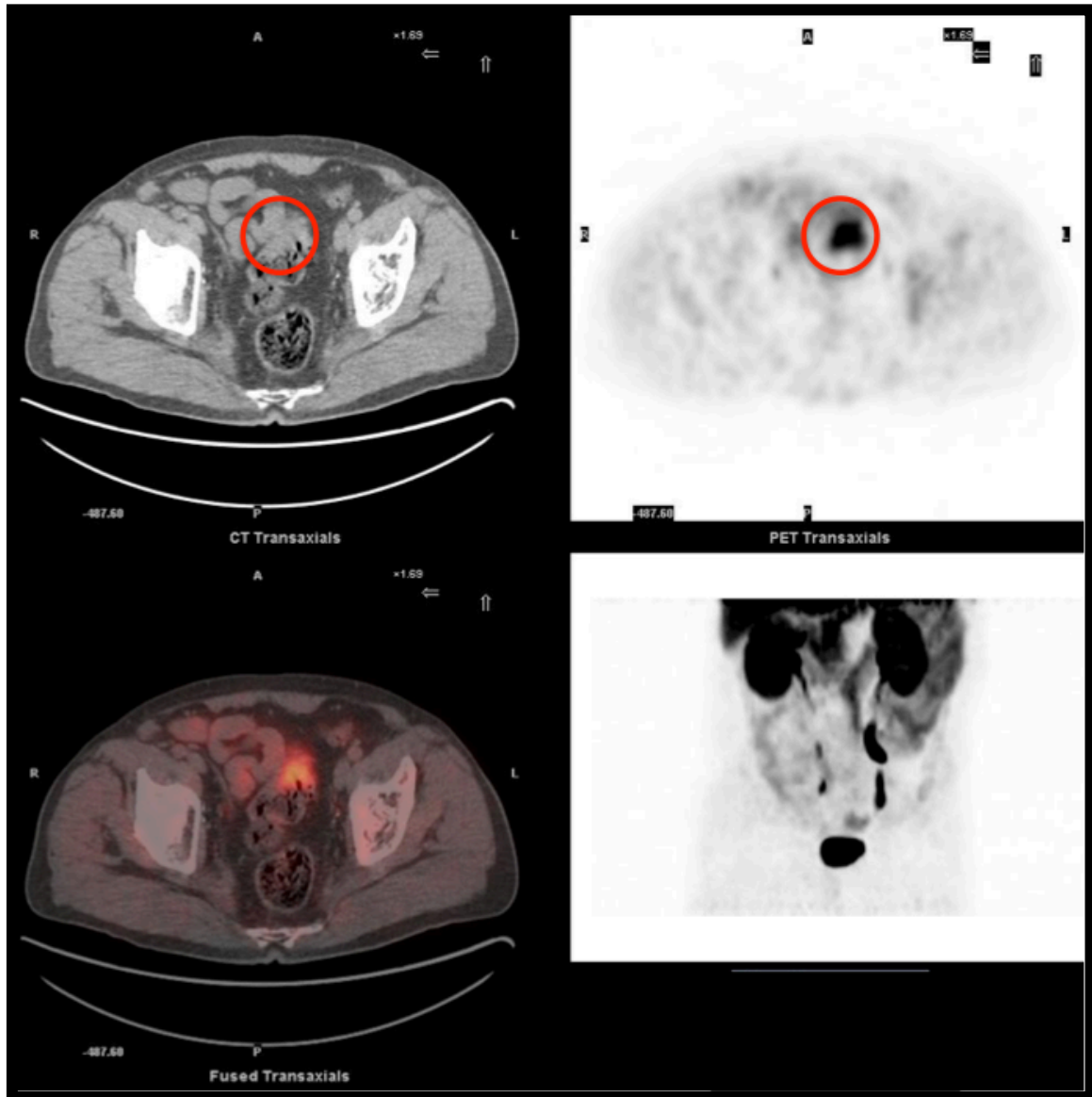


RESULTADOS

Estudio 240. Adenocarcinoma de sigma.

Captación patológica en sigma, asociado a engrosamiento de la pared en TC (círculos en imagen 21). Anatomía patológica con diagnóstico de adenocarcinoma de sigma.

Imagen 21. Estudio 240



6.3 – ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

6.3.1 – SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO.

Se calculó la S, E, VPP y VPN de la PET-TC colina en varias situaciones. Para detectar enfermedad de manera global , para detectar enfermedad a nivel local, a nivel ganglionar y a distancia.

Tabla 14. S, E, VPP, VPN de la PET-TC colina en nuestro estudio

	S	E	VPP	VPN
Global	84,60% IC 79,7 a 89,4	77,80% IC 64,2 a 91,4	95,80% IC 92,9 a 98,6	45,90% IC 33,4 a 58,4
Local	74,4 IC 67,5 a 81,2	97,9 IC 95 a 100,8	98,3 IC 96 a 100,6	69,7 IC 61,9 a 77,5
Ganglionar	96,7 IC 93,1 a 100,4	96,2 IC 93,2 a 99,2	93,7 IC 88,8 a 98,6	98,1 IC 95,9 a 100,2
Distancia	97,1 IC 93,2 a 101	96,1 IC 93,8 a 98,9	90,7 IC 84,1 a 97,3	98,9 IC 97,3 a 100,4

Se calculó la S, E, VPP y VPN de la PET-TC colina con distintos rangos del PSA.

Tabla 15. S, E, VPP y VPN/rangos PSA

PSA en ng/ml	S	E	VPP	VPN
Hasta 0,49	42,90% IC 16,9 a 68,8	71,40% IC 47,8 a 95,1	60% IC 29,6 a 90,4	55,60% IC 32,6 a 78,5
De 0,5 a 0,99	64,30% IC 39,2 a 89,4	100% IC 100	100% IC 100	50% IC 19 a 81
De 1 a 1,99	66,70% IC 46,5 a 86,8	80% IC 44,9 a 115,1	93,30% IC 80,7 a 106	36,40% IC 7,9 a 64,8
>0= 2	92,50% IC 88,3 a 96,6	75% IC 50,5 a 99,5	98% IC 95,8 a 100,2	42,90% IC 21,7 a 64

RESULTADOS

Las tasas de detección en los diferentes rangos fue de 35,7% (hasta 0,49), 47,4% (de 0,5 a 0,99), 57,7% (de 1 a 1,99) y 87,71% (de 2 en adelante)

Se calculó además la S, E, VPP y VPN en pacientes bajo hormonoterapia durante la realización de la PET-TC colina y pacientes sin hormonoterapia en el momento de la realización de la PET-TC colina.

Tabla 16. S, E, VPP, VPN / Hormonoterapia

Hormonoterapia	S	E	VPP	VPN
SI	89,2% IC 81,7 a 96,8	100% IC 100	100% IC 100	41,7% IC 13,8 a 69,6
NO	82,6% IC 76,5 a 88,6	74,2% IC 58,8 a 89,6	93,9% IC 89,8 a 98	46,9% IC 33 a 60,9

Las tasas de detección fueron de 82,9% para los pacientes con hormonoterapia y del 57,7% en pacientes sin hormonoterapia.

RESULTADOS

6.3.2 – TABLAS DE CONTINGENCIA CRUZADAS

6.3.2.2 – Tabla de contingencia cruzada entre los valores del PSA en suero y los VN, VP, FN y FP de la PET-TC colina.

Se realizó una tabla de contingencia entre los VN, VP, FN y FP de la PET-TC colina y los distintos rangos de PSA. Los resultados se exponen en la siguiente tabla

Tabla 17 . Tabla de contingencia PSA * resultado PET-TC

Tabla de contingencia PSA * Resultado PET-TC							
			Resultado test colina				Total
			VN	VP	FN	FP	
Valores de PSA en ng/mL	hasta 0,49		10	6	8	4	28
		%	35,7%	21,4%	28,6%	14,3%	100,0%
	de 0,5 a 0,99		5	9	5	0	19
		%	26,3%	47,4%	26,3%	0,0%	100,0%
	de 1,0 a 1,99		4	14	7	1	26
		%	15,4%	53,8%	26,9%	3,8%	100,0%
	>=2		9	147	12	3	171
		%	5,3%	86,0%	7,0%	1,8%	100,0%
	Total		28	176	32	8	244
		%	11,5%	72,1%	13,1%	3,3%	100,0%

El valor del Chi-cuadrado de Pearson fue < 0,02

RESULTADOS

6.3.2.1 – Tabla de contingencia cruzada entre la hormonoterapia simultánea a PET-TC colina y los VN, VP, FN y FP de la PET-TC colina.

Se realizó una tabla de contingencia entre los VN, VP, FN y FP de la PET-TC colina y la influencia de la hormonoterapia en el momento de la realización del estudio. Los resultados se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 18. Tabla de contingencia Bajo Hormonoterapia * Resultado PET-TC

Tabla de contingencia Bajo Hormonoterapia * Resultado PET-TC Colina

			Resultado test colina				Total
			VN	VP	FN	FP	
Bajo Hormonoterapia	No	Número	23	123	26	8	180
		%	12,8%	68,3%	14,4%	4,4%	100,0%
	Sí	Número	5	58	7	0	70
		%	7,1%	82,9%	10,0%	0,0%	100,0%
Total		Número	28	181	33	8	250
		%	11,2%	72,4%	13,2%	3,2%	100,0%

El valor del Chi-cuadrado de Pearson fue de 0,08

6.4 – CAMBIOS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO.

En 158 de los 250 estudios (63,2%) los hallazgos de la PET-TC colina modificaron el manejo terapéutico del paciente. En los 92 restantes (36,8%) no. Las modificaciones fueron las siguientes :

- En 3 casos se realizó braquiterapia.
- En 1 caso se realizó braquiterapia asociada a hormonoterapia.
- En 8 casos hubo un cambio a otro fármaco en la hormonoterapia del paciente.
- En 7 casos se decidió la realización de crioterapia.
- En 1 caso se desestimó la enfermedad a distancia, pudiendo adoptar una actitud con intención curativa y realizarse radioterapia.
- En 1 caso se desestima la radioterapia y se empieza tratamiento hormonal.
- En 6 casos se inició hormonoterapia y se modificó el campo de la planificación de la radioterapia.
- En 94 casos se inició tratamiento médico.
- En 6 casos se realizó linfadenectomía.
- En 16 casos se modificó el campo de planificación de la radioterapia.
- En 8 casos se decidió la realización de prostatectomía radical.
- En 6 casos se decidió la realización de radioterapia.
- En 1 caso se suspendió la hormonoterapia.

Tabla 19. Relación de estudios en los que cambia el manejo del paciente y el valor del PSA.

Valor del PSA sérico	Cambio en el manejo del paciente
≤0,49 ng/mL	8/28 (29%)
0,5-0,99ng/mL	9/19 (47%)
1-1,99ng/mL	10/26 (38%)
≥2ng/mL	126/177 (71%)

6.5 – CAMBIOS EN LA AFECTACIÓN A DISTANCIA.

Los hallazgos de la PET-TC colina no modificaron la estadificación M inicial del paciente en 200 de los estudios (80%). En 8 de los estudios (3,2%) los hallazgos disminuyeron la estadificación M inicial (bien por descartar afectación ganglionar, a distancia o ambas) y en 42 estudios (16,8%) se detectó enfermedad a distancia no conocida.

Estudio 48. Baja la estadificación

Estudio negativo. En imágenes TC previas múltiples adenopatías retroperitoneales y mediastínicas sospechosas. La PET-TC (imagen 22) descarta enfermedad, el PSA sérico del paciente sigue descendido en la actualidad

Imagen 22. Estudio 48



RESULTADOS

Estudio 55. Baja la estadificación

Gammagrafía ósea previa con sospecha de afectación metastásica de D5. La PET-TC colina resulta negativa (imagen 23). Se decide seguimiento del paciente con descenso progresivo de la PSA sérica, indetectable en la actualidad.

Imagen 23. Estudio 55

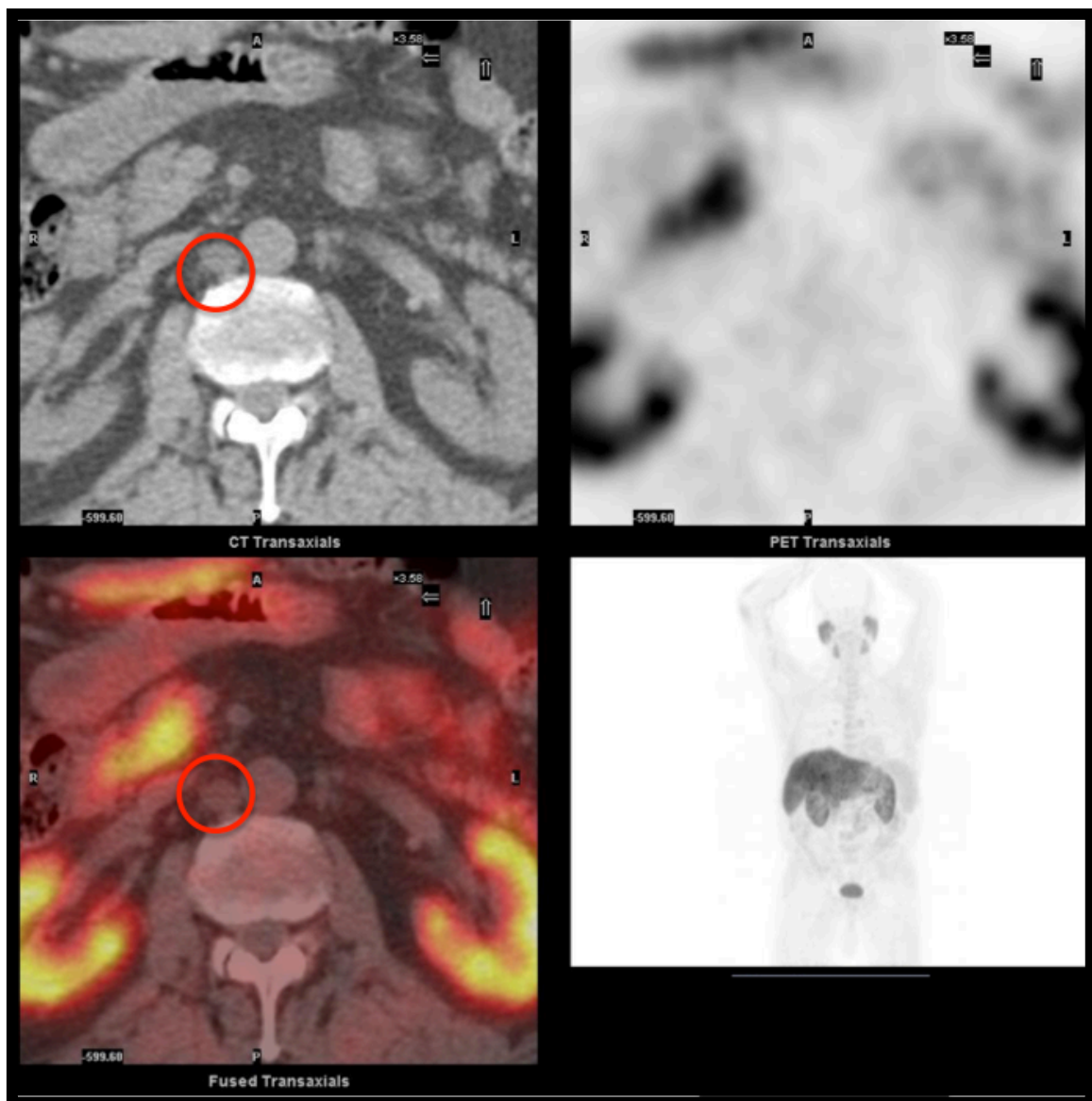


RESULTADOS

Estudio 61. Baja la estadificación

Adenopatía interaortocava sospechosa en la estadificación del paciente. La PET-TC colina no muestra captación patológica a dicho nivel (círculos en la imagen 24), limitando la radioterapia a la próstata, no irradiando la adenopatía.

Imagen 24. Estudio 61

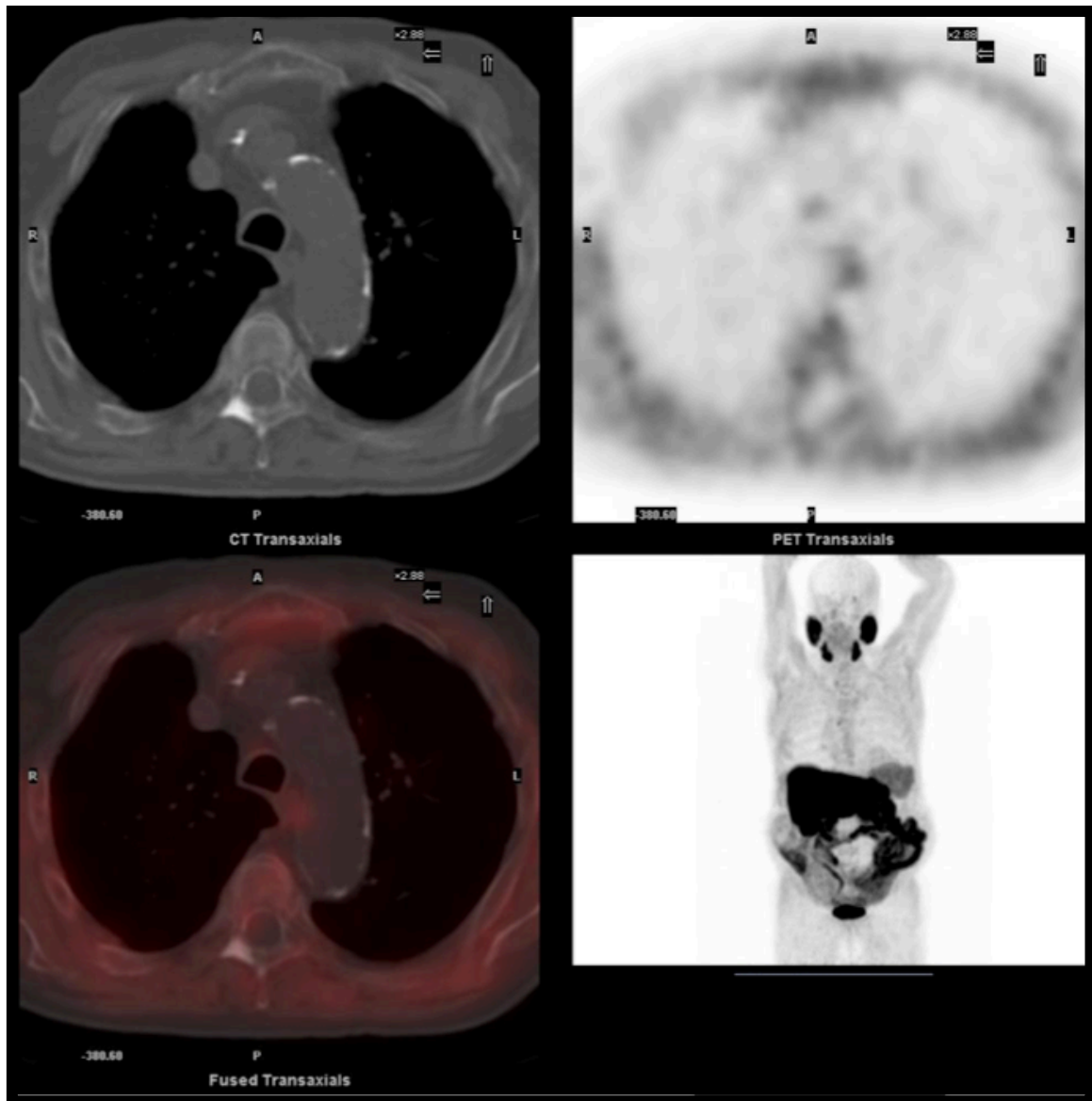


RESULTADOS

Estudio 127. Baja la estadificación

Imagen en D5 sospechosa en TC y GO. El estudio PET-TC colina no muestra captación patológica alguna (imagen 25). Se decide dar exclusivamente RT sobre el lecho.

Imagen 25. Estudio 127

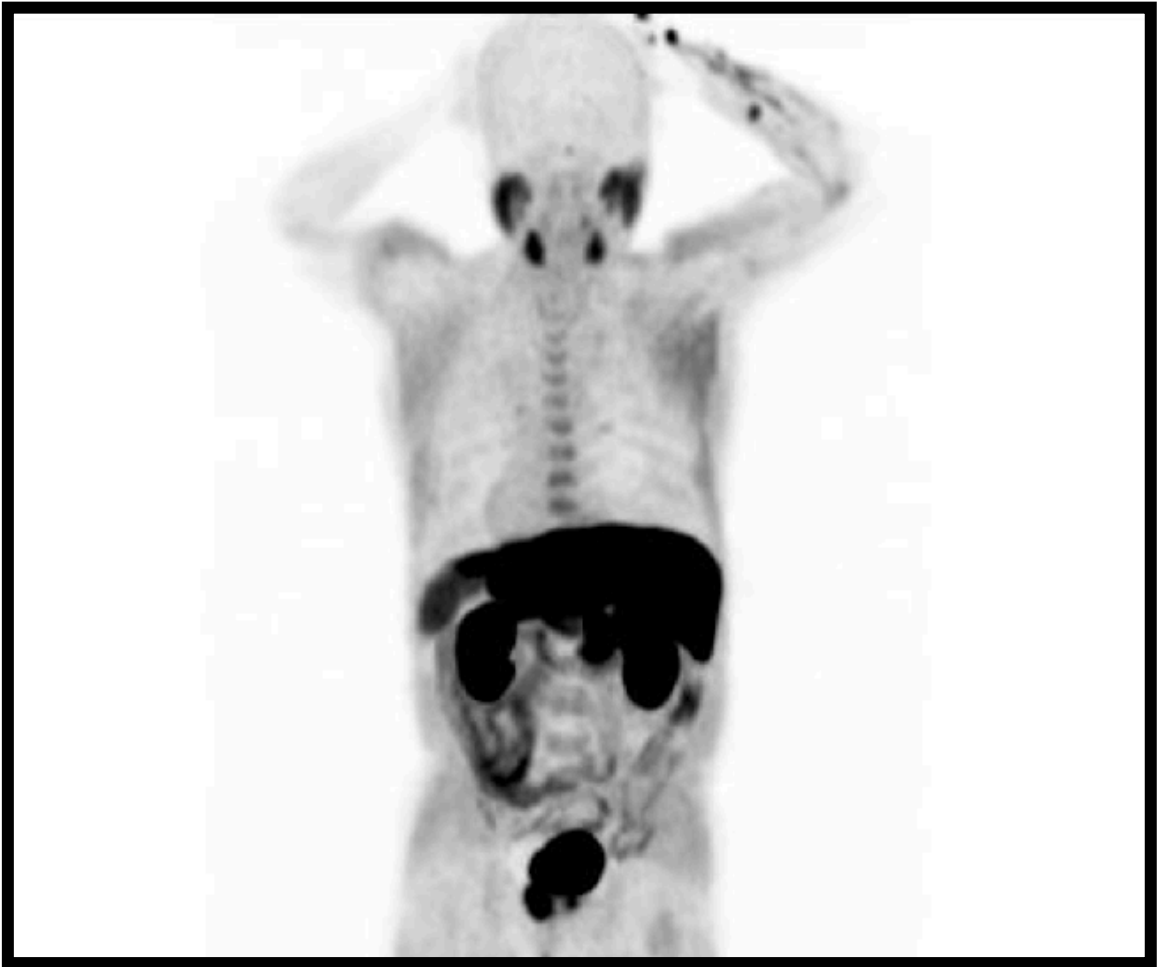


RESULTADOS

Estudio 178. Baja la estadificación

Sospecha de afectación ósea en GO. Estudio PET-TC colina negativo (imagen 26).

Imagen 26. Estudio 178

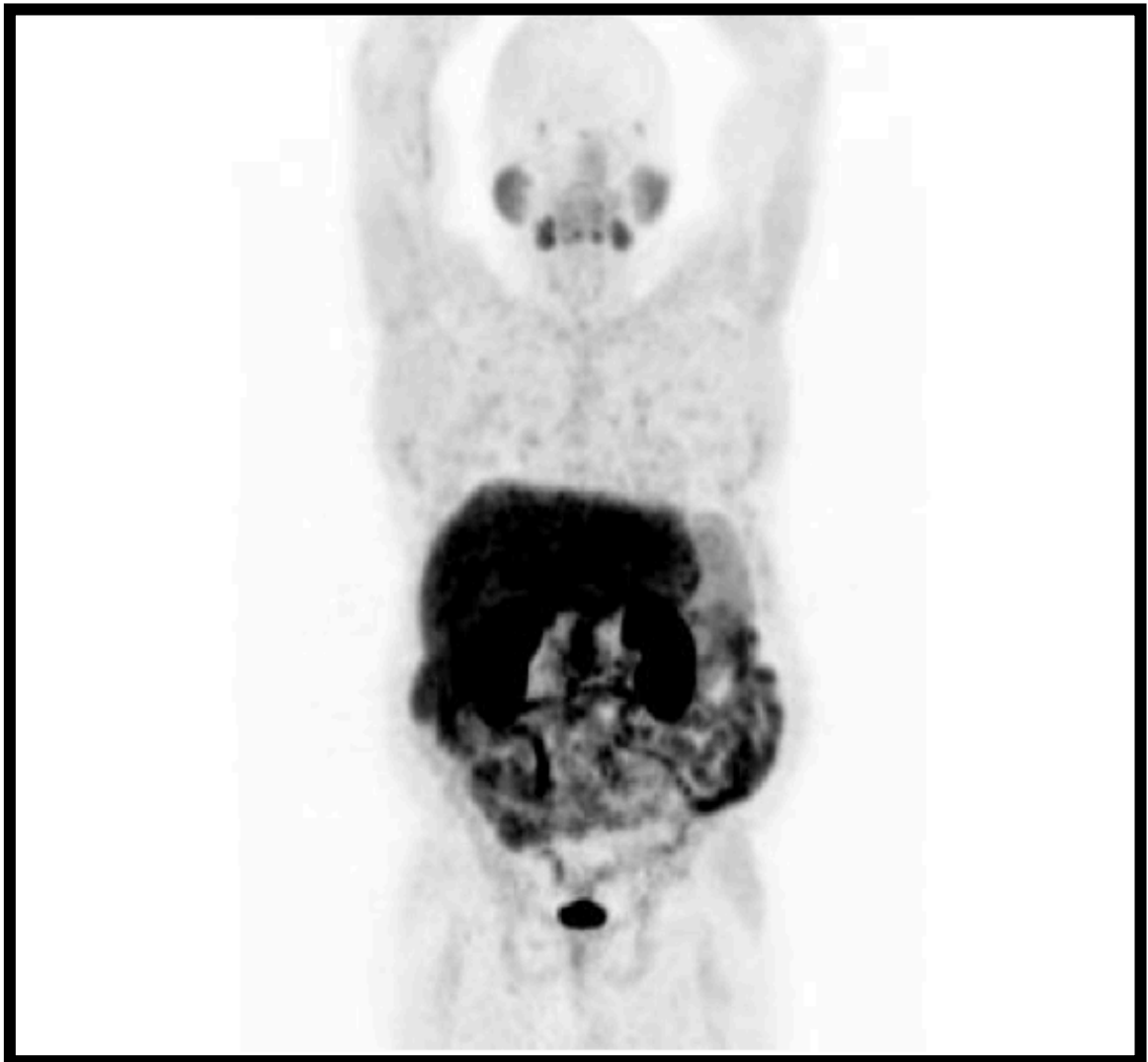


RESULTADOS

Estudio 173. Baja la estadificación.

Imágenes previas TC y GO con sospecha de afectación ósea y ganglionar. Estudio PET-TC colina negativa (imagen 27). Se decide realizar radioterapia local con intención curativa. PSA sérico actual indetectable.

Imagen 27. Estudio 173



RESULTADOS

Estudio 179

Sospecha de afectación ósea en G0 y retroperitoneal en TC. La PET-TC colina es negativa (imagen 28). Se decide radioterapia sobre el lecho prostático dados los hallazgos de la PET-TC.

Imagen 28. Estudio 179

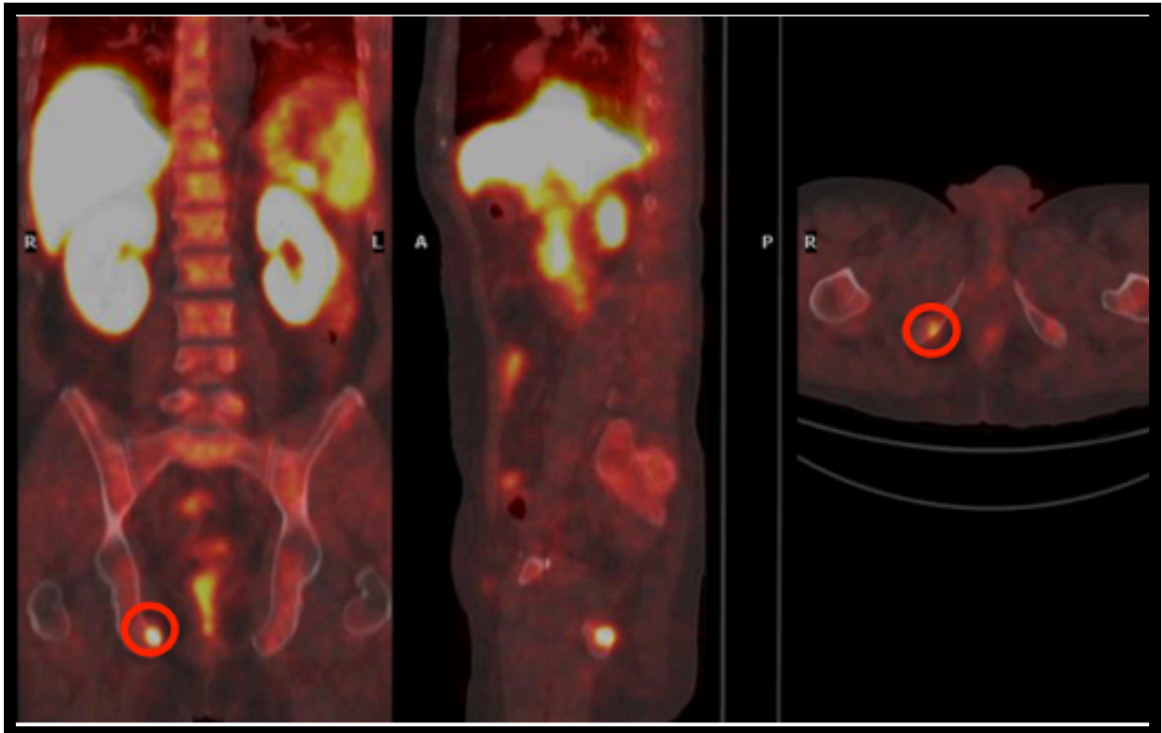


RESULTADOS

Estudio 5. Sube la estadificación.

Estudios TC y GO previos negativos. La PET-TC colina es positiva a nivel del isquion derecho (círculos imagen 29). La RM confirma la lesión. Se decide RT sobre lecho prostático y sobre la lesión ósea y hormonoterapia. PSA actual del paciente indetectable.

Imagen 29. Estudio 5



RESULTADOS

Estudio 6. Sube la estadificación.

Paciente con GO previa negativa y TC con adenopatías inespecíficas. La PET-TC colina es positiva a nivel ganglionar y óseo (imagen 30).

Imagen 30. Estudio 6



RESULTADOS

Estudio 10. Sube la estadificación.

Pruebas previas con dudas acerca de la afectación ganglionar y ósea. La PET-TC colina confirma ambas afectaciones (flechas en imagen 10).

Imagen 31. Estudio 10

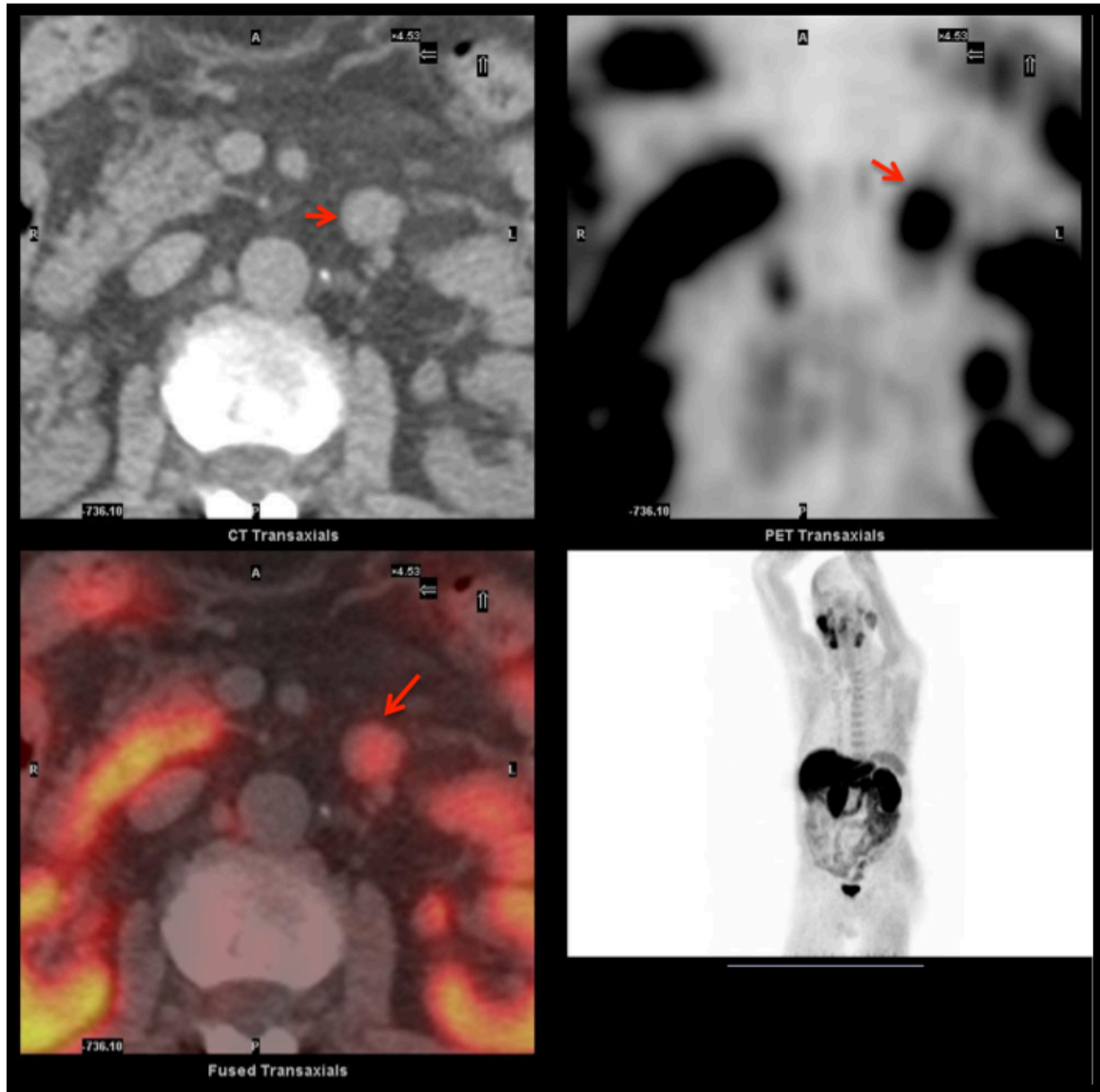


RESULTADOS

Estudio 25. Sube la estadificación.

Adenopatías retroperitoneales consideradas como positivas (flechas en imagen 32). El paciente pasa a recibir hormonoterapia.

Imagen 32. Estudio 25

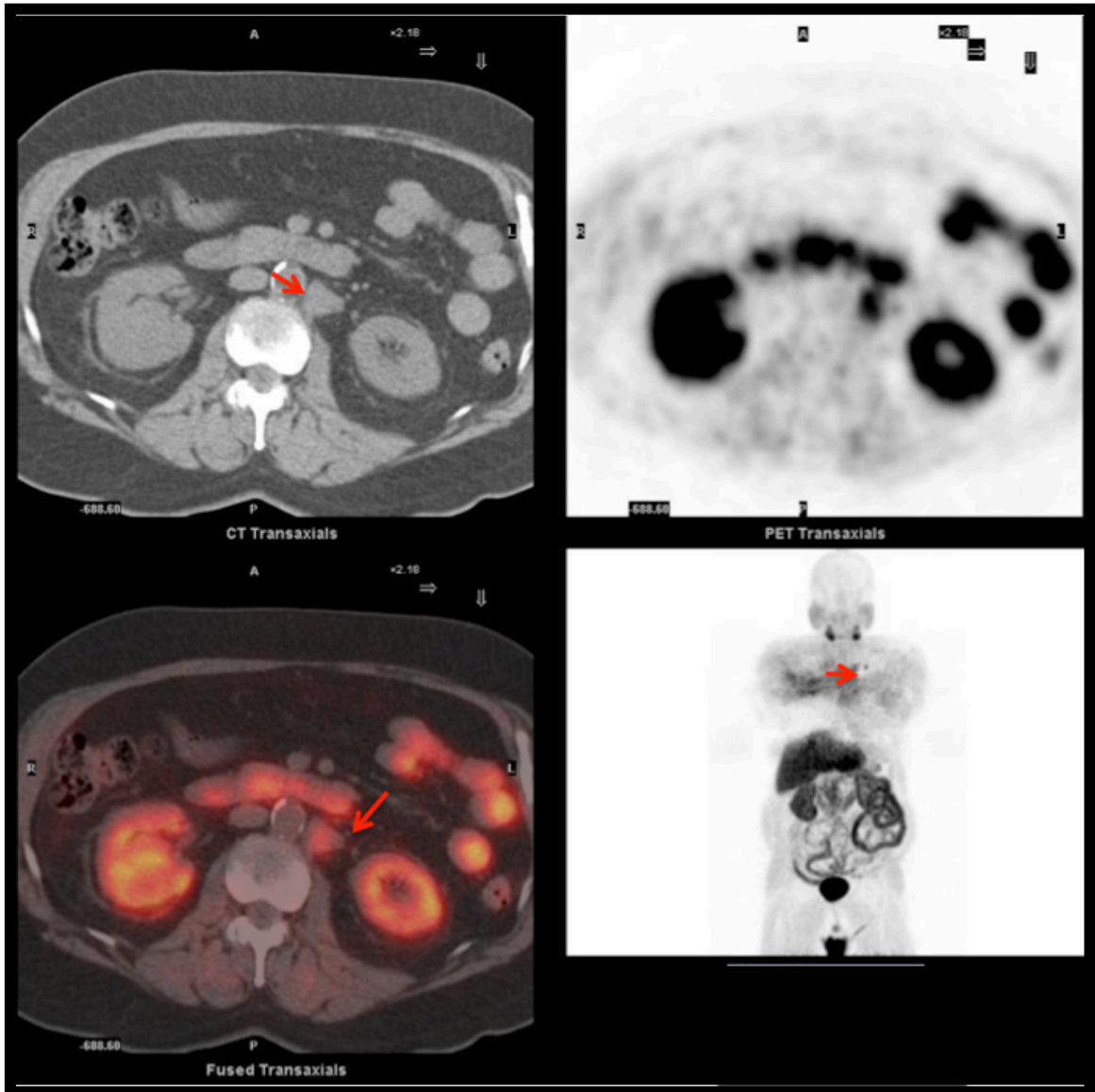


RESULTADOS

Estudio 39. Sube la estadificación.

Adenopatías retroperitoneales y supraclavicular en estudio PET-TC colina (flechas en 33)

Imagen 33 Estudio 39

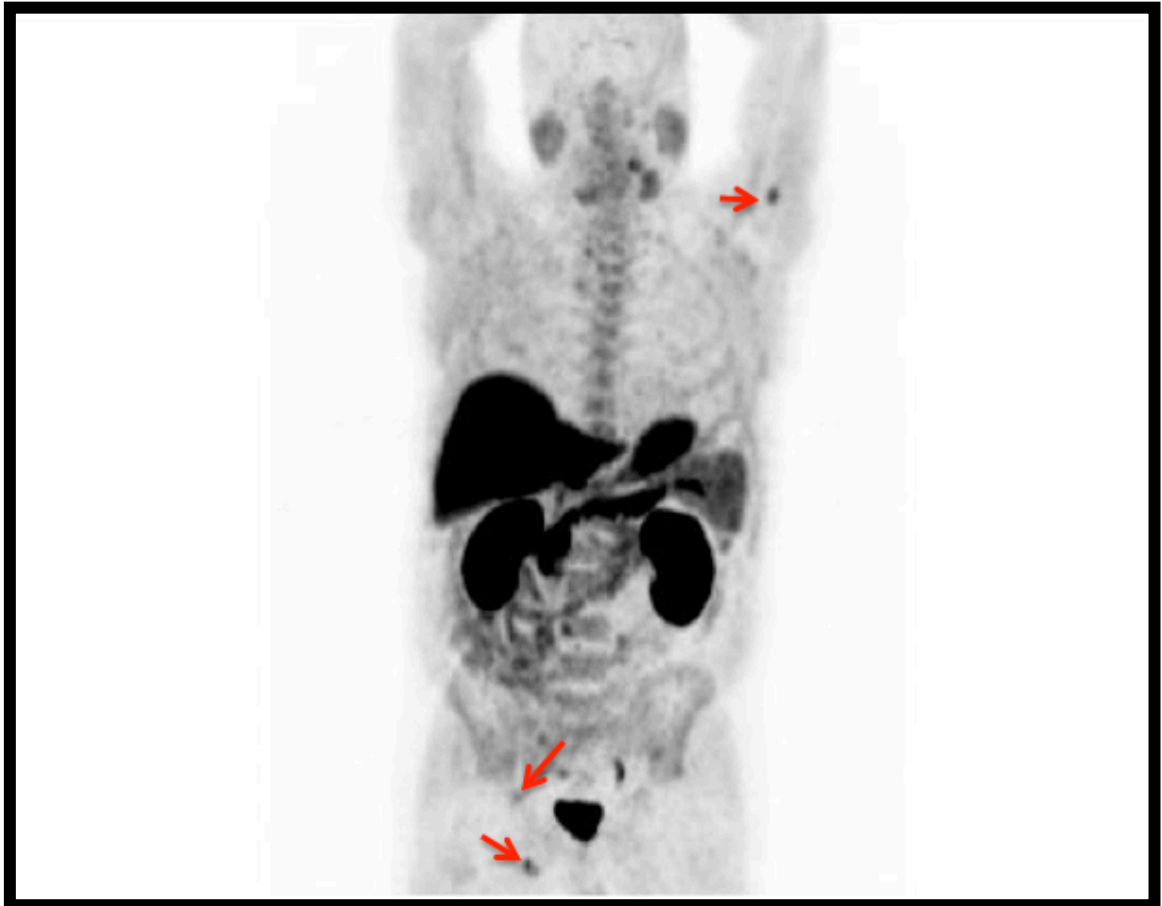


RESULTADOS

Estudio 43. Sube la estadificación.

Paciente con GO previa negativa. PET-TC colina con varios depósitos óseos positivos (flechas en imagen 34).

Imagen 34. Estudio 43

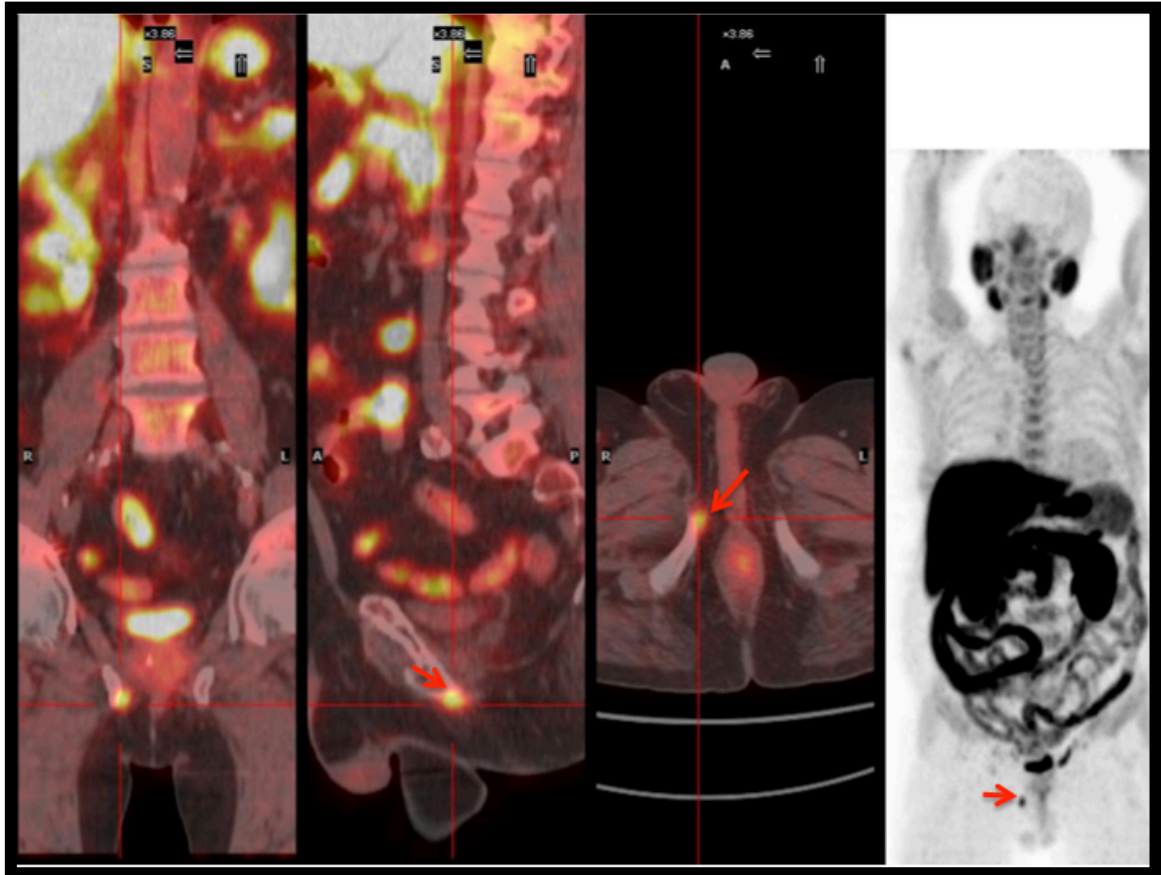


RESULTADOS

Estudio 49. Sube la estadificación

Estudio PET-TC colina positivo a nivel de rama isquiopubiana derecha (flechas en imagen 35), con GO previa negativa.

Imagen 35. Estudio 49

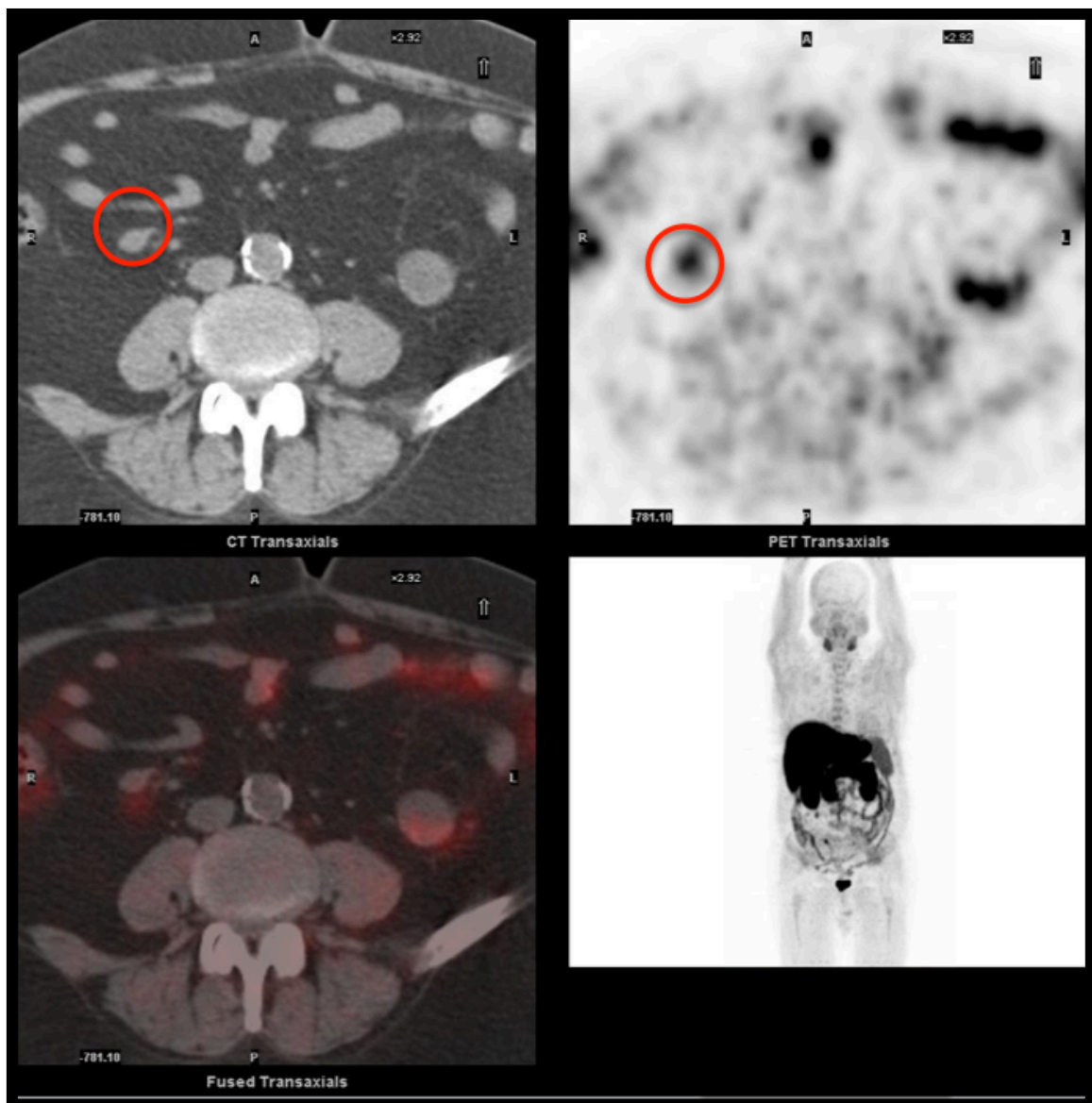


RESULTADOS

Estudio 62. Sube la estadificación

Estudio PET-TC colina positivo en adenopatías retroperitoneales y mesentéricas (círculos en imagen 36).

Imagen 36. Estudio 62

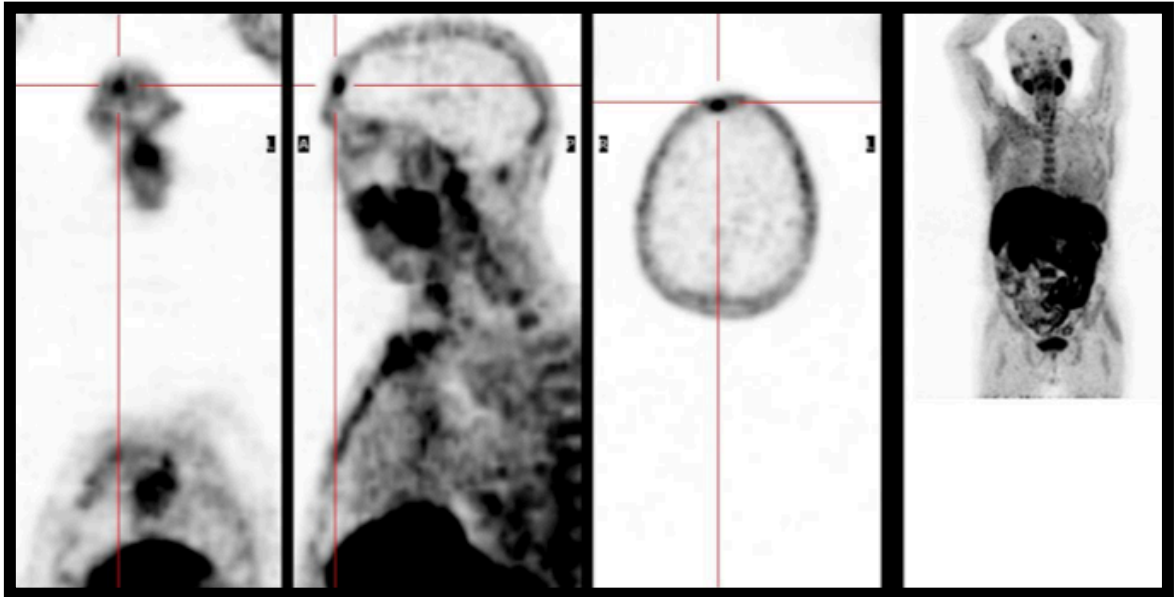


RESULTADOS

Estudio 67. Sube la estadificación.

Lesión lítica frontal izquierda con captación patológica en PET-TC colina (cruces en imagen 37).

Imagen 37. Estudio 67

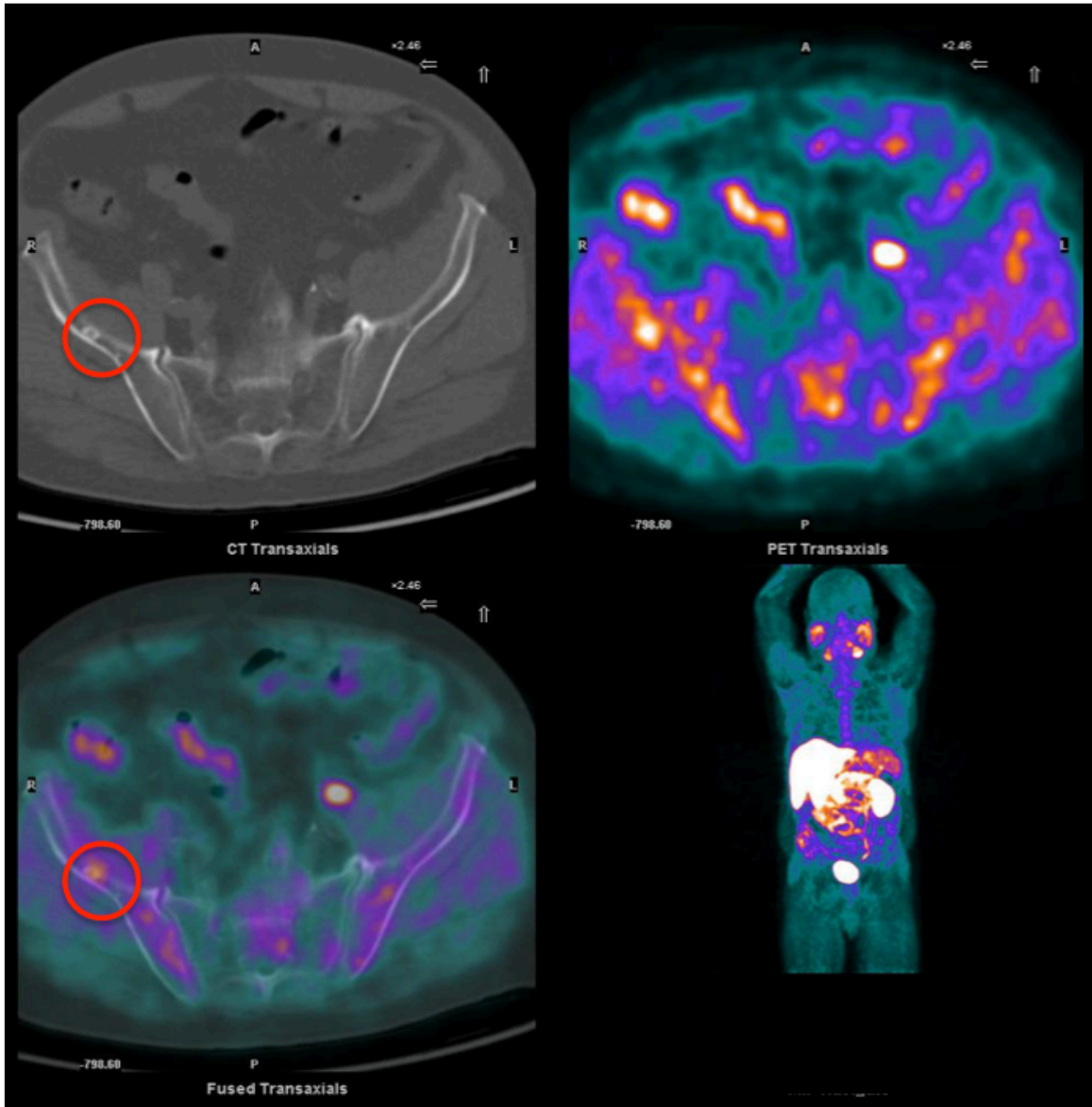


RESULTADOS

Estudio 71. Sube la estadificación.

Estudio positivo a nivel de hueso iliaco derecho (círculos en imagen 38), con GO y TC previos negativos

Imagen 38. Estudio 71

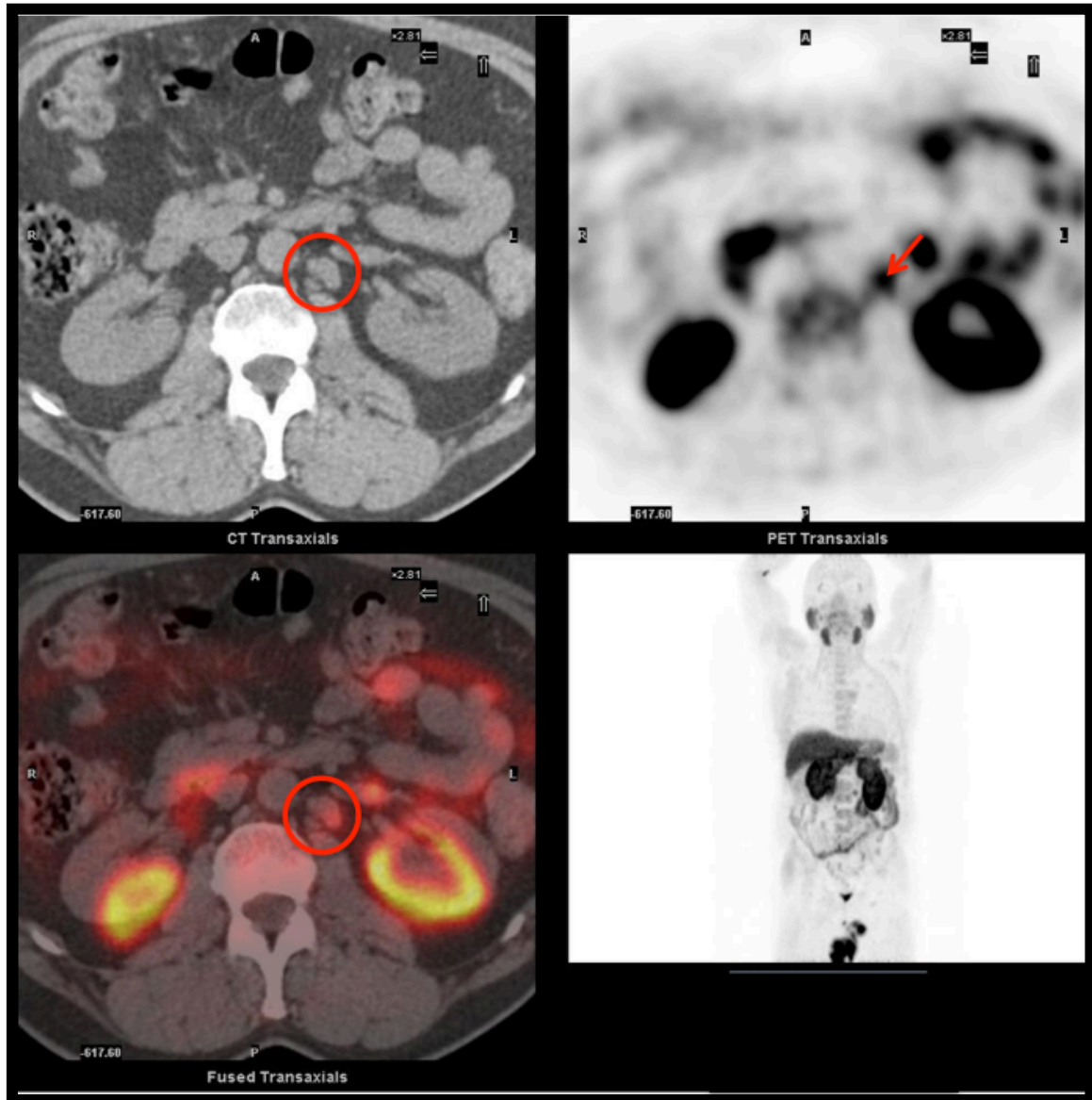


RESULTADOS

Estudio 77. Sube la estadificación.

Estudio positivo por adenopatías retroperitoneales paraaórticas (círculos y flecha en imagen 39).

Imagen 39. Estudio 77



RESULTADOS

Estudio 97. Sube la estadificación.

Estudio compatible con afectación ósea múltiple (imagen 40).

Imagen 40. Estudio 97

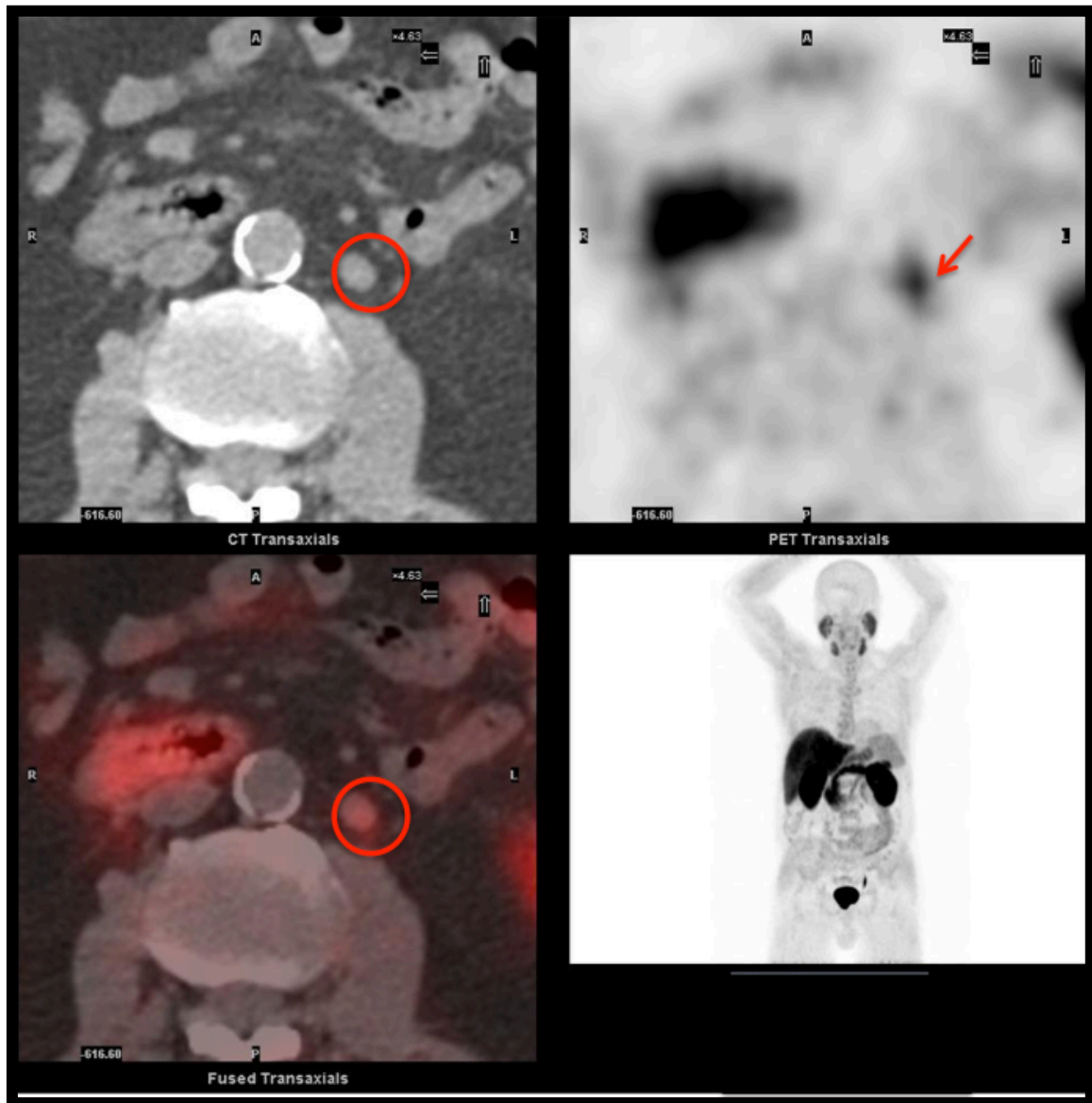


RESULTADOS

Estudio 83. Sube la estadificación.

Estudio con adenopatías paraaórticas consideradas como positivas (círculos y flecha en imagen 41).

Imagen 41. Estudio 83

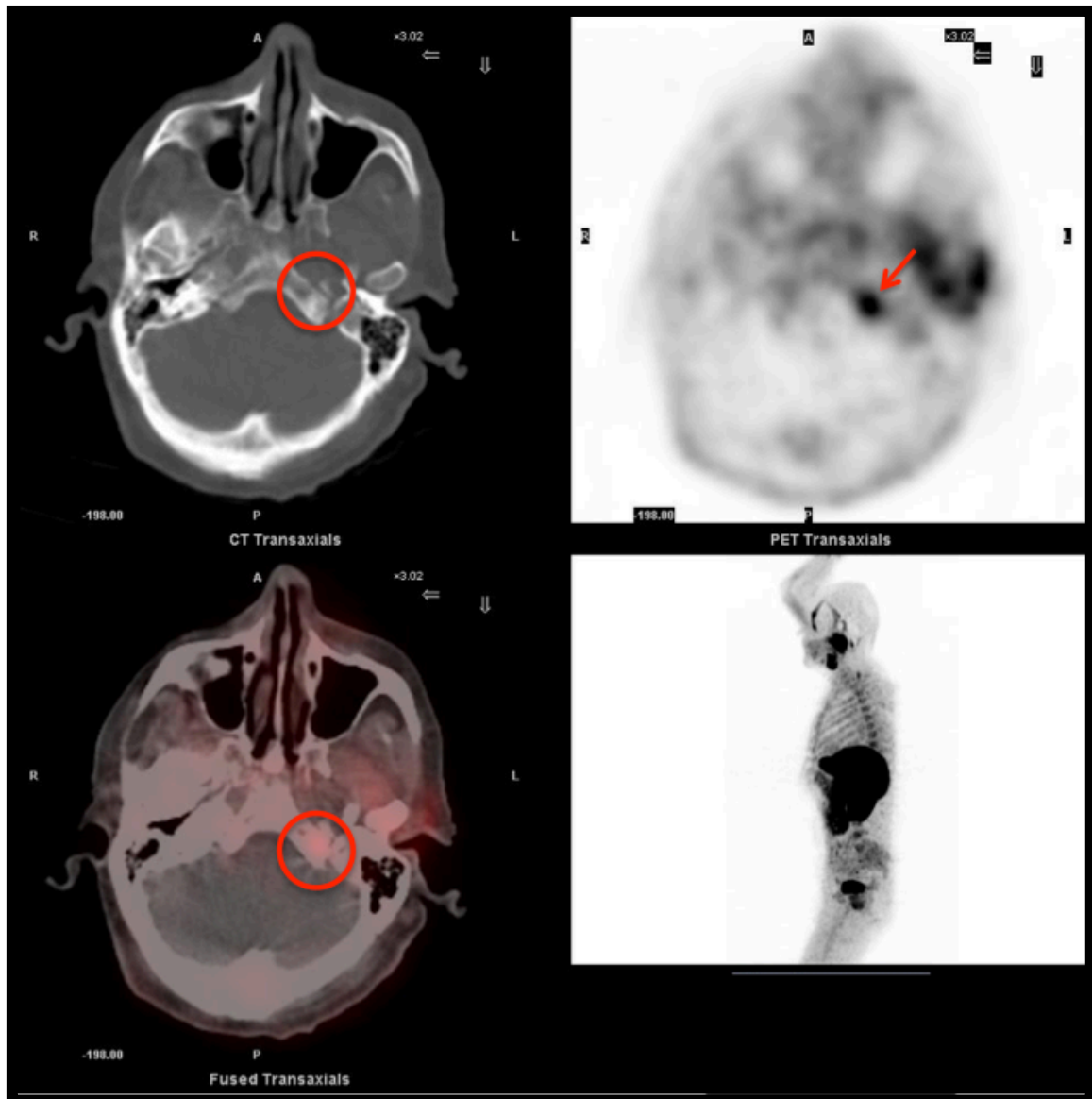


RESULTADOS

Estudio 91. Sube la estadificación

Paciente con GO y TC previas negativas. Estudio PET-TC colina positivo a nivel pélvico y a nivel occipital (círculos y flecha en imagen 42) . La lesión occipital se confirma con RM.

Imagen 42. Estudio 91

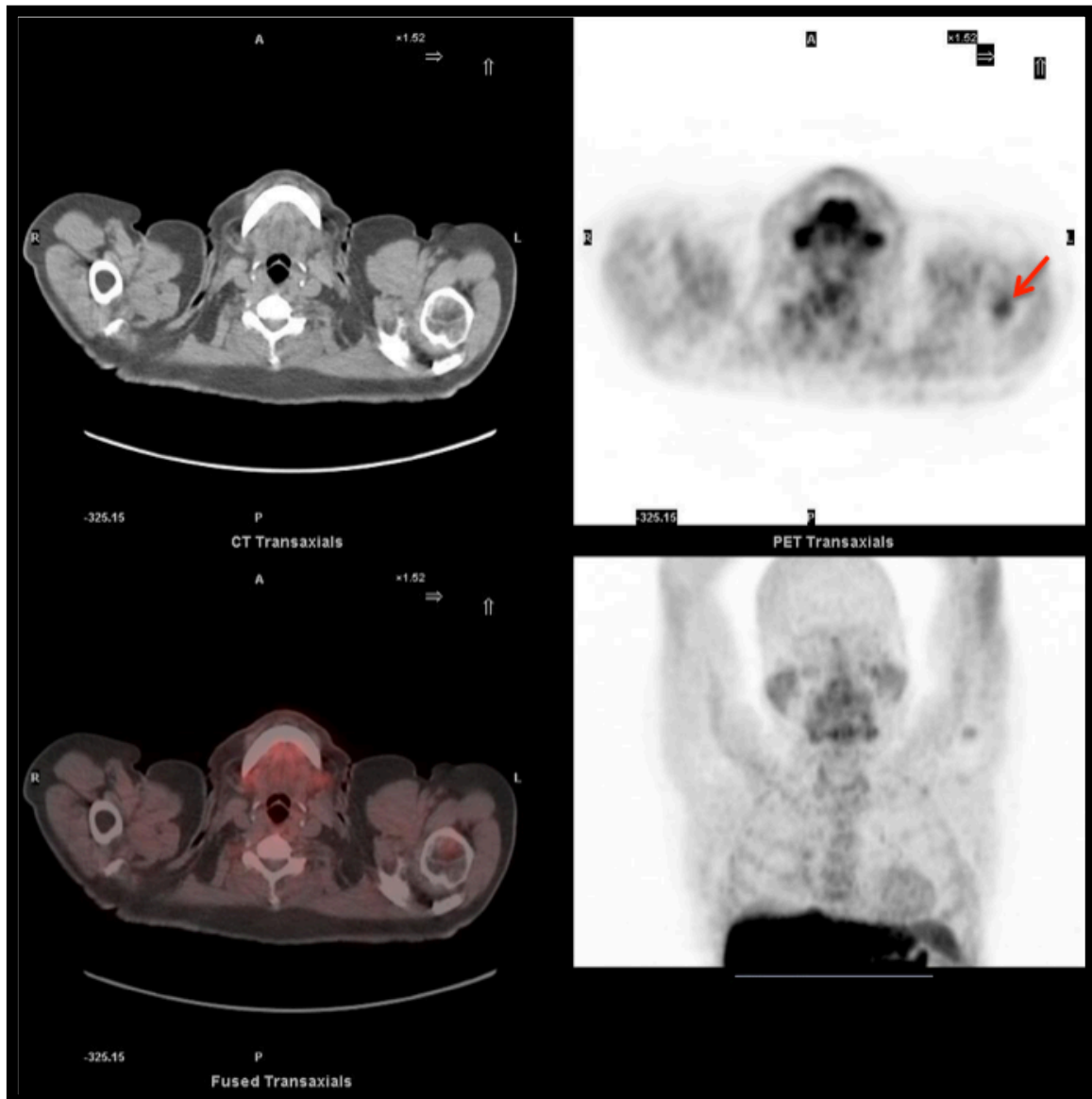


RESULTADOS

Estudio 103. Sube la estadificación.

Afectación humeral izquierda en PET-TC colina (flecha en imagen 43)

Imagen 43. Estudio 103

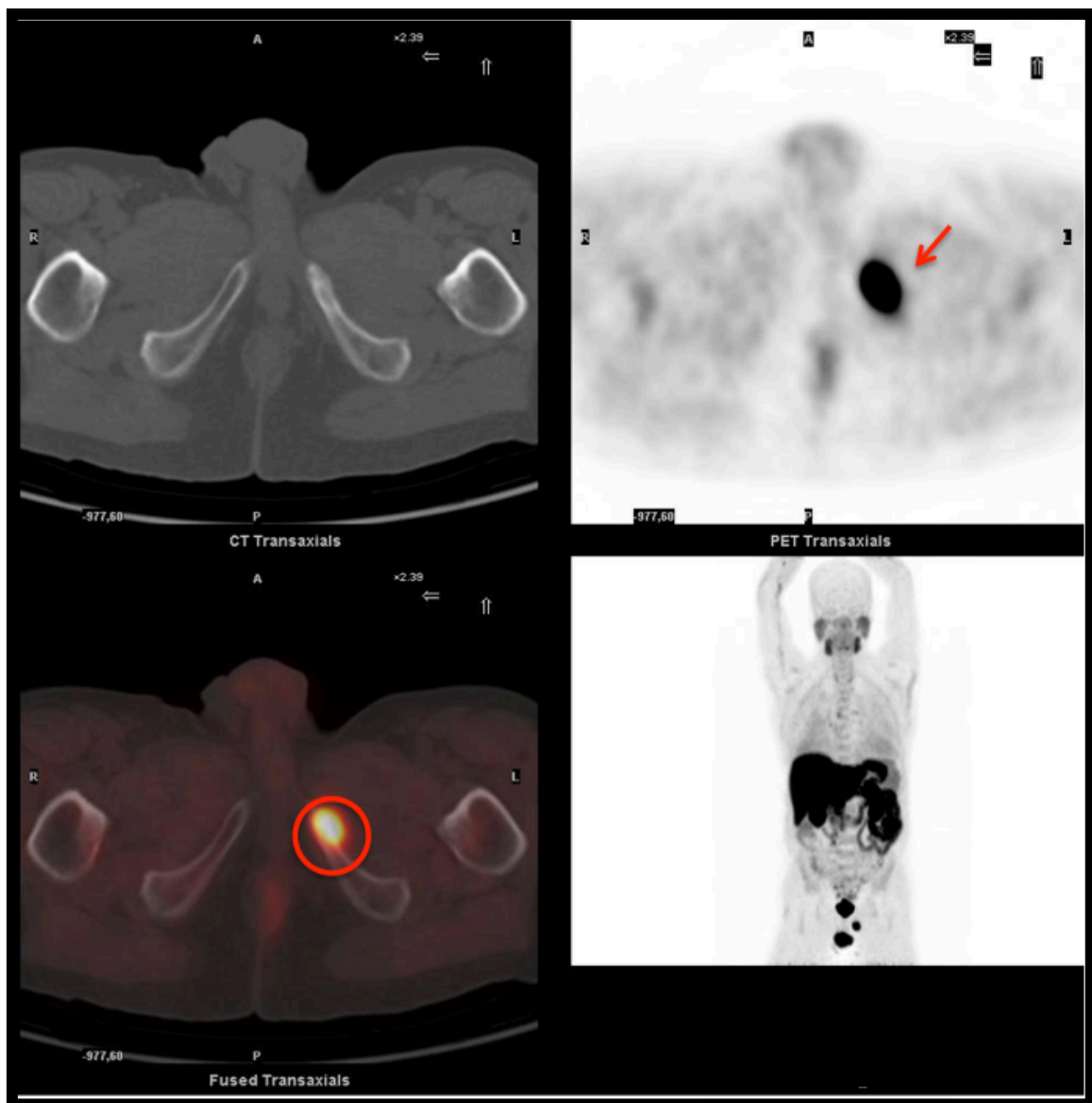


RESULTADOS

Estudio 238. Sube la estadificación

GO previa sugestiva de traumatismo. PET-TC colina positivo en adenopatía mesentérica y en lesión ósea en rama isquiopubiana izquierda (flecha y círculo en imagen 44)

Imagen 44. Estudio 238



RESULTADOS

Estudio 129. Sube la estadificación.

Estudio positivo a nivel local, ganglionar y afectación a distancia por adenopatías mediastínicas y supraclavicular izquierda (flechas en la imagen 45). El paciente empezó con hormonoterapia.

Imagen 45. Estudio 129

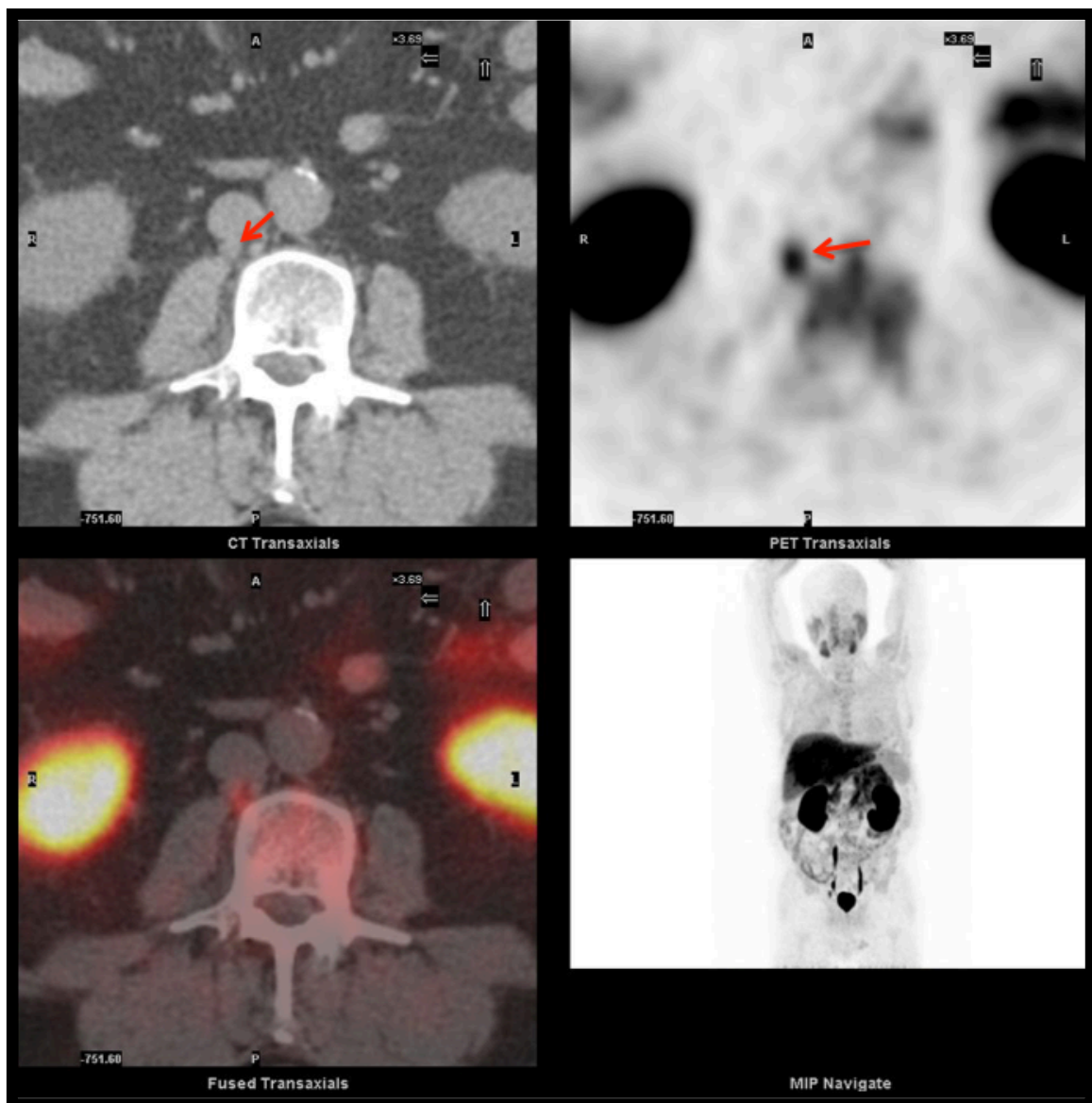


RESULTADOS

Estudio 154. Sube la estadificación.

Pruebas previas de imagen negativas. En la PET-TC colina adenopatías retroperitoneales positivas (flecha en imagen 46).

Imagen 46 . Estudio 154

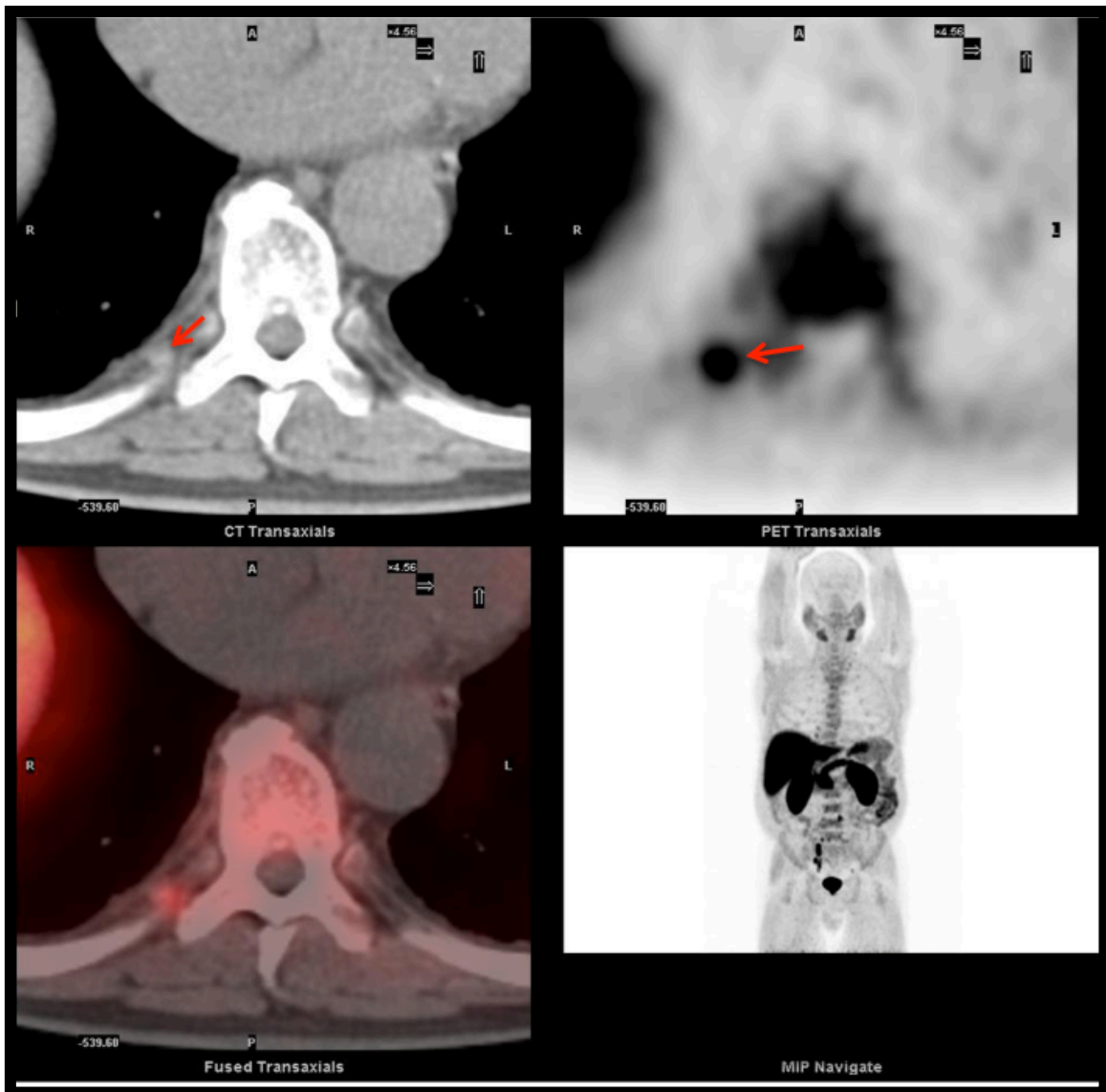


RESULTADOS

Estudio 156. Sube la estadificación.

GO y TC previos sin hallazgos significativos. La PET-TC colina muestra adenopatías iliacas, retroperitoneales, paravertebrales y supraclaviculares positivas (flechas en la imagen 47).

Imagen 47 Estudio 156

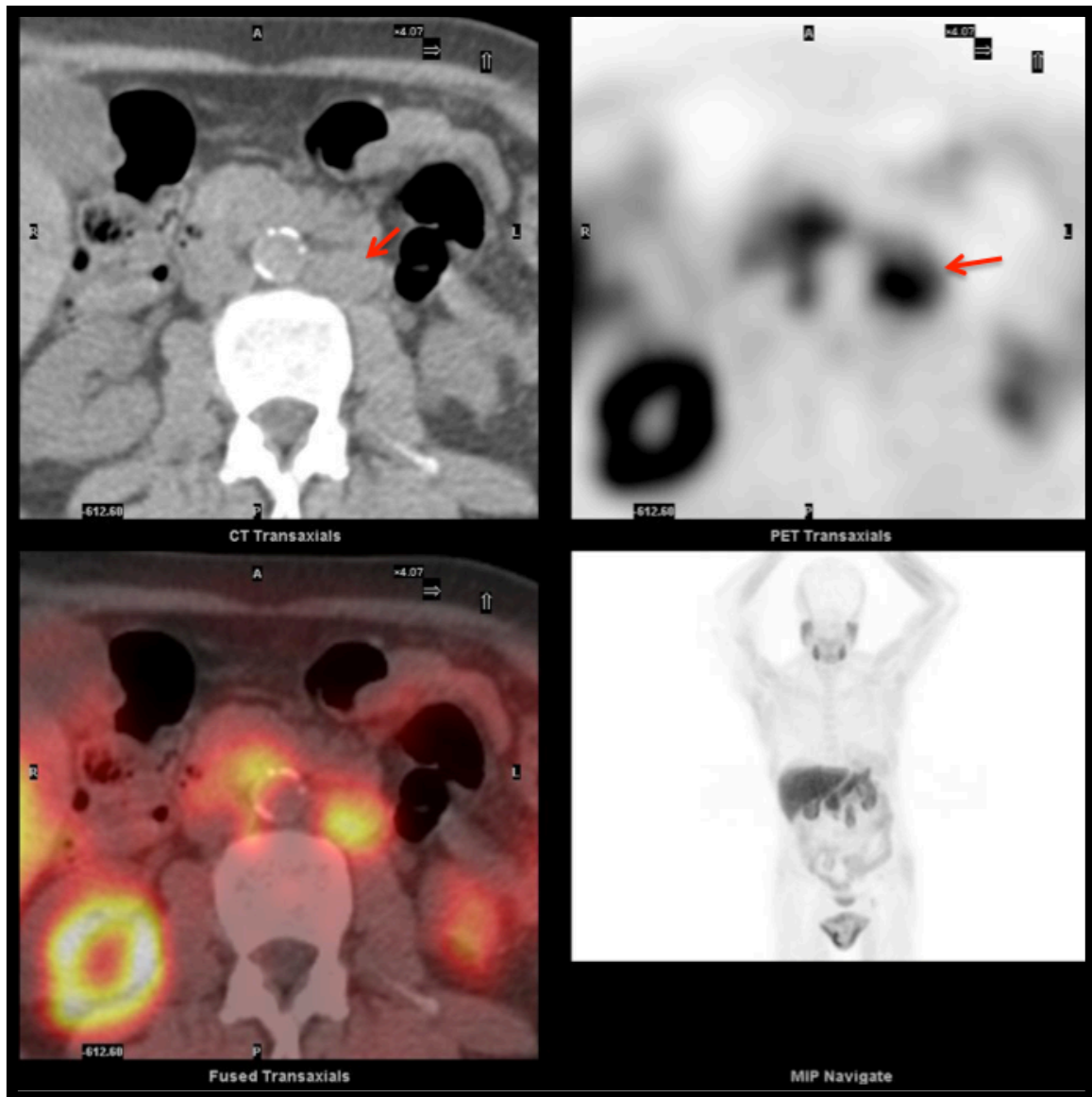


RESULTADOS

Estudio 161. Sube la estadificación.

Se objetivaron conglomerados retroperitoneales patológicos (flechas en imagen 48).

Imagen 48. Estudio 161

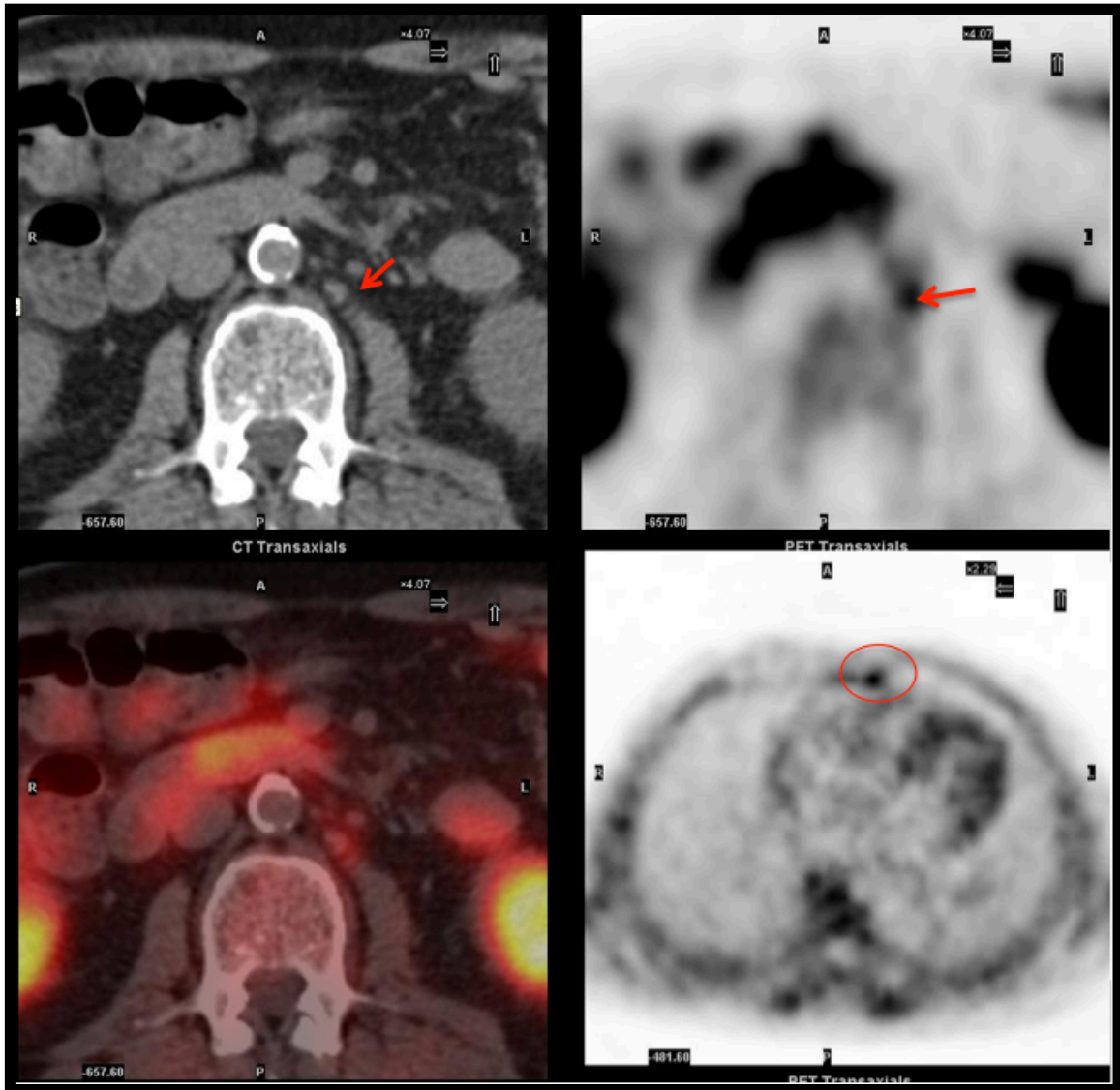


RESULTADOS

Estudio 163. Sube la estadificación.

Pruebas de imagen previas negativas. La PET-TC colina positiva a nivel de ganglios retroperitoneales y hueso (flechas y círculo en imagen 49).

Imagen 49. Estudio 163

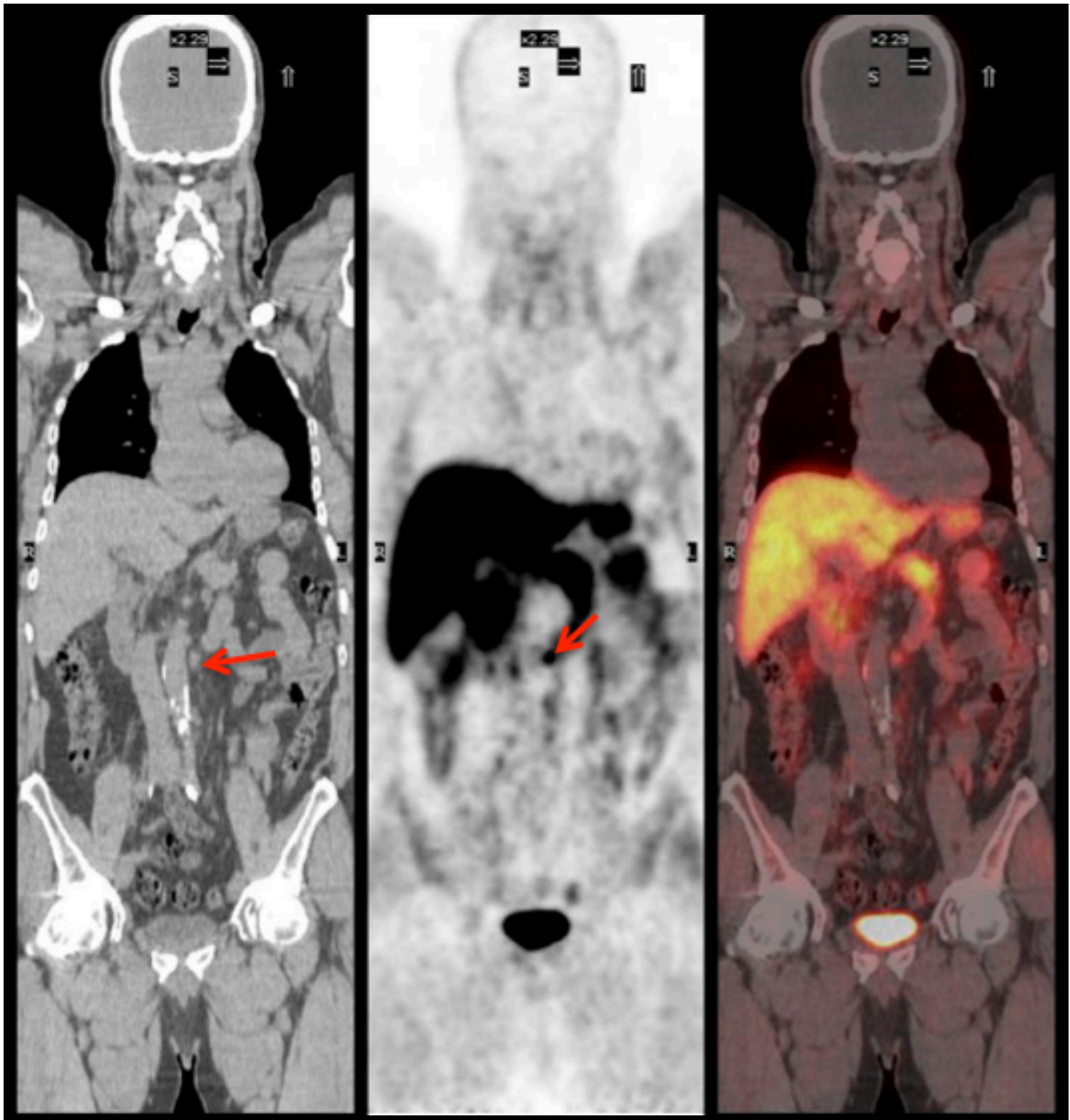


RESULTADOS

Estudio 170. Sube la estadificación.

Pruebas de imagen previas negativas. La PET-TC colina mostró adenopatías retroperitoneales positivas (flechas en la imagen 50)

Imagen 50. Estudio 170

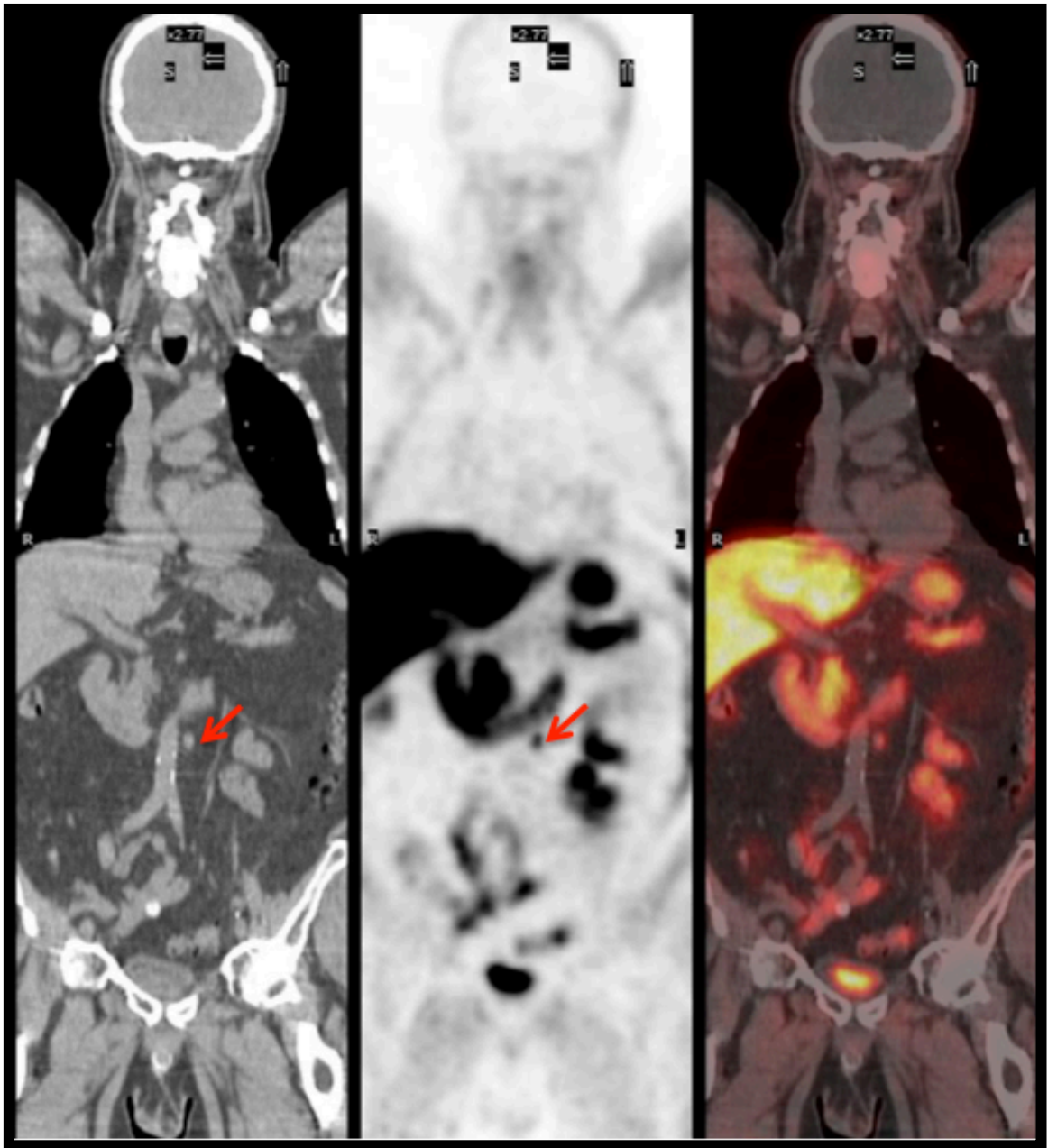


RESULTADOS

Estudio 171. Sube la estadificación.

TC y GO previas negativas. Adenopatía paraaórtica izquierda positiva (flechas en imagen 51). El paciente inició hormonoterapia, manteniendo valores de PSA séricos indetectables en el momento actual.

Imagen 51. Estudio 171

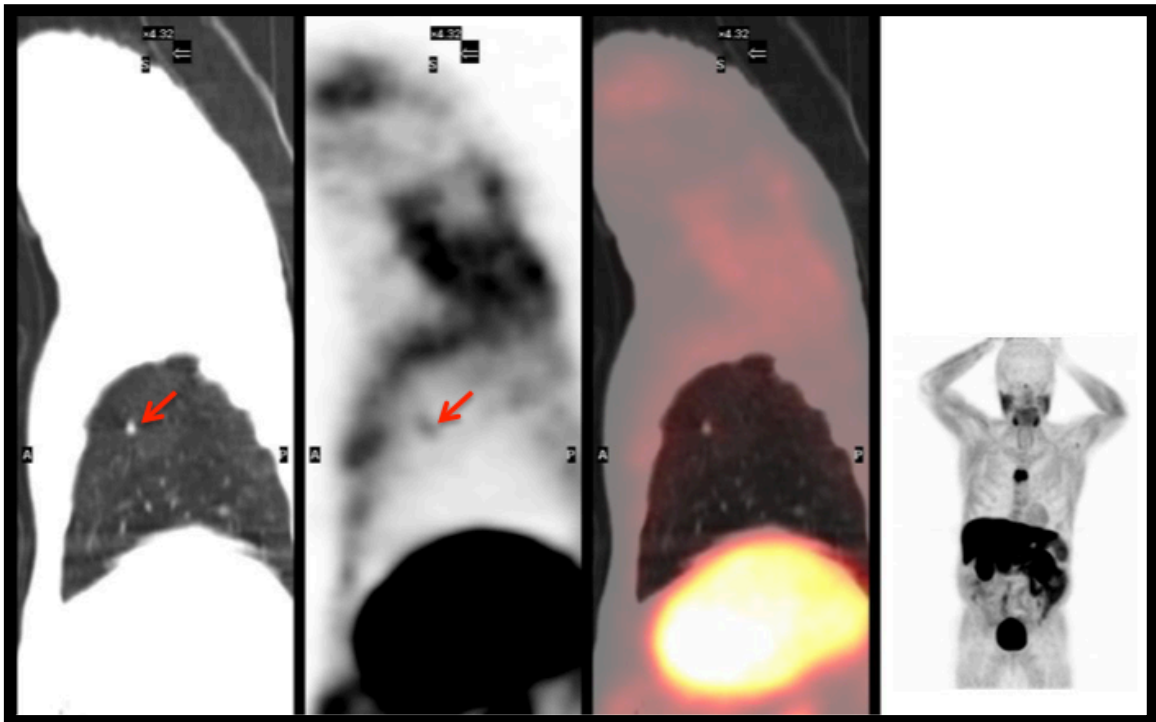


RESULTADOS

Estudio 178. Sube la estadificación.

Paciente con PET-TC colina previo sin datos de afectación a distancia. En este estudio presentó afectación ósea en D (falso positivo por traumatismo en D6) y pulmonar (flechas en la imagen 52). El paciente falleció por complicaciones de su EPOC.

Imagen 52. Estudio 178

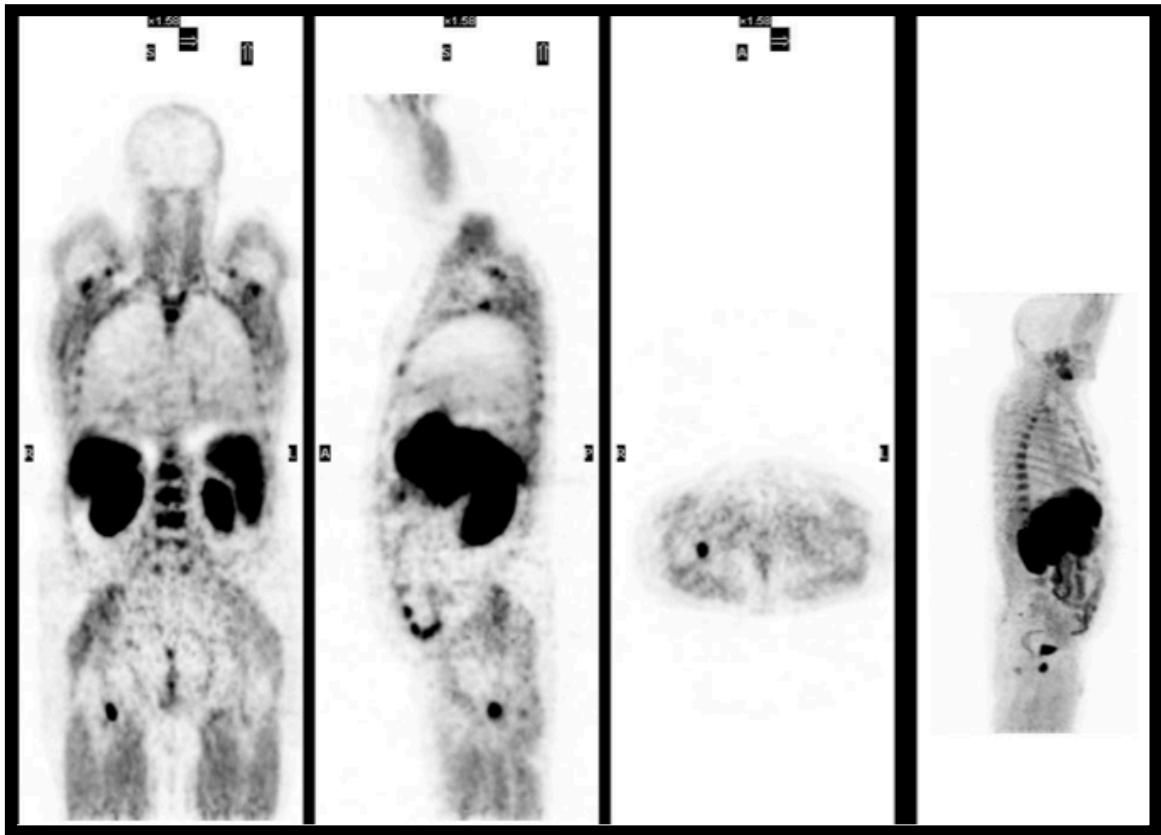


RESULTADOS

Estudio 186. Sube la estadificación.

Pruebas de imagen previas negativas para afectación a distancia. Se objetivaron múltiples lesiones óseas patológicas a lo largo del esqueleto (imagen 53). El paciente inició hormonoterapia alcanzando posteriormente valores de CPRC (siendo en ese momento positivas la GO y la TC).

Imagen 53 Estudio 186

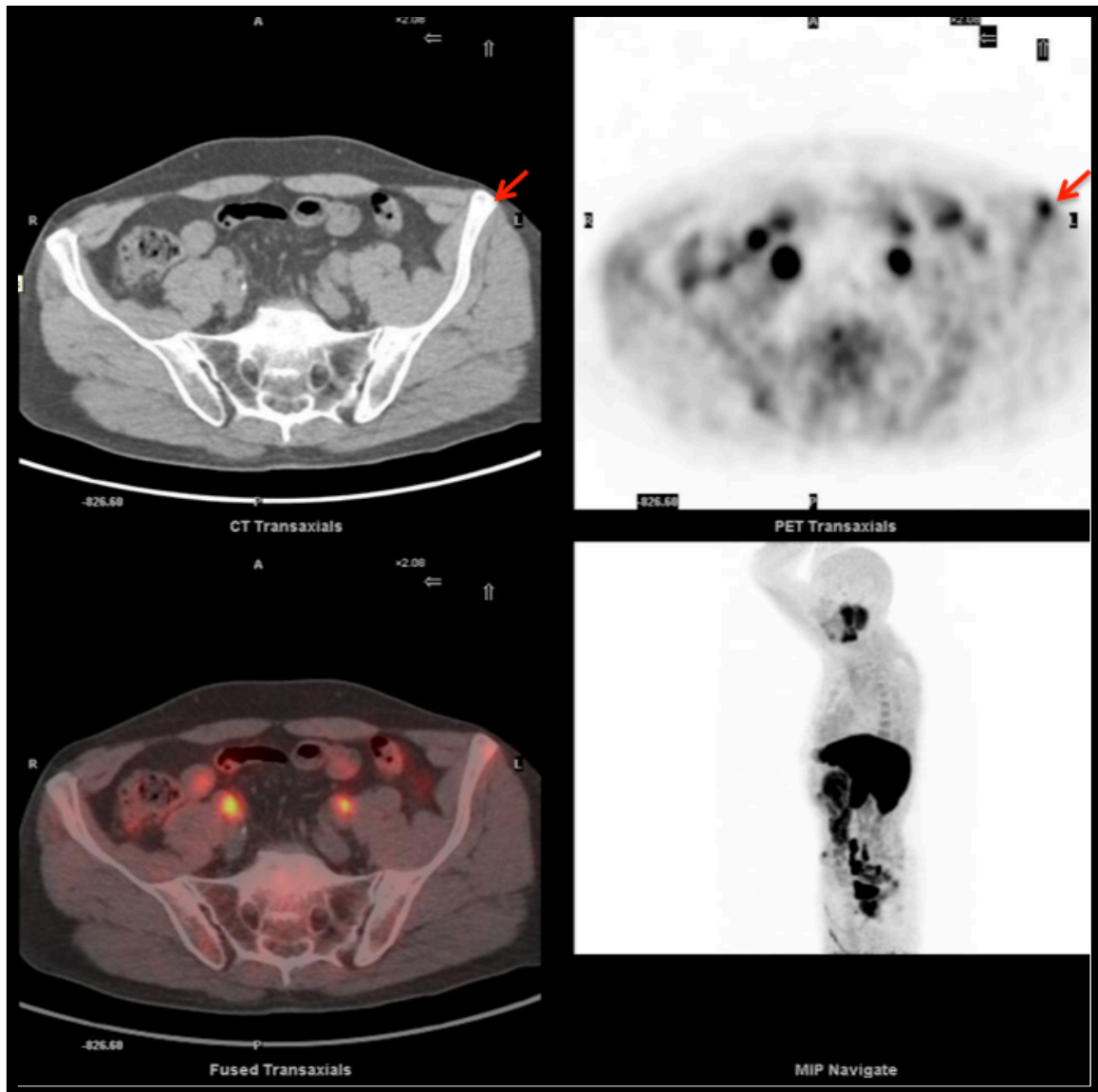


RESULTADOS

Estudio 202. Sube la estadificación.

Pruebas de imagen previas negativas. El estudio de estadificación resulta positivo a nivel local, ganglionar y óseo (lesiones óseas marcadas con flecha en imagen 54). El paciente pasó a tratamiento sistémico.

Imagen 54. Estudio 202

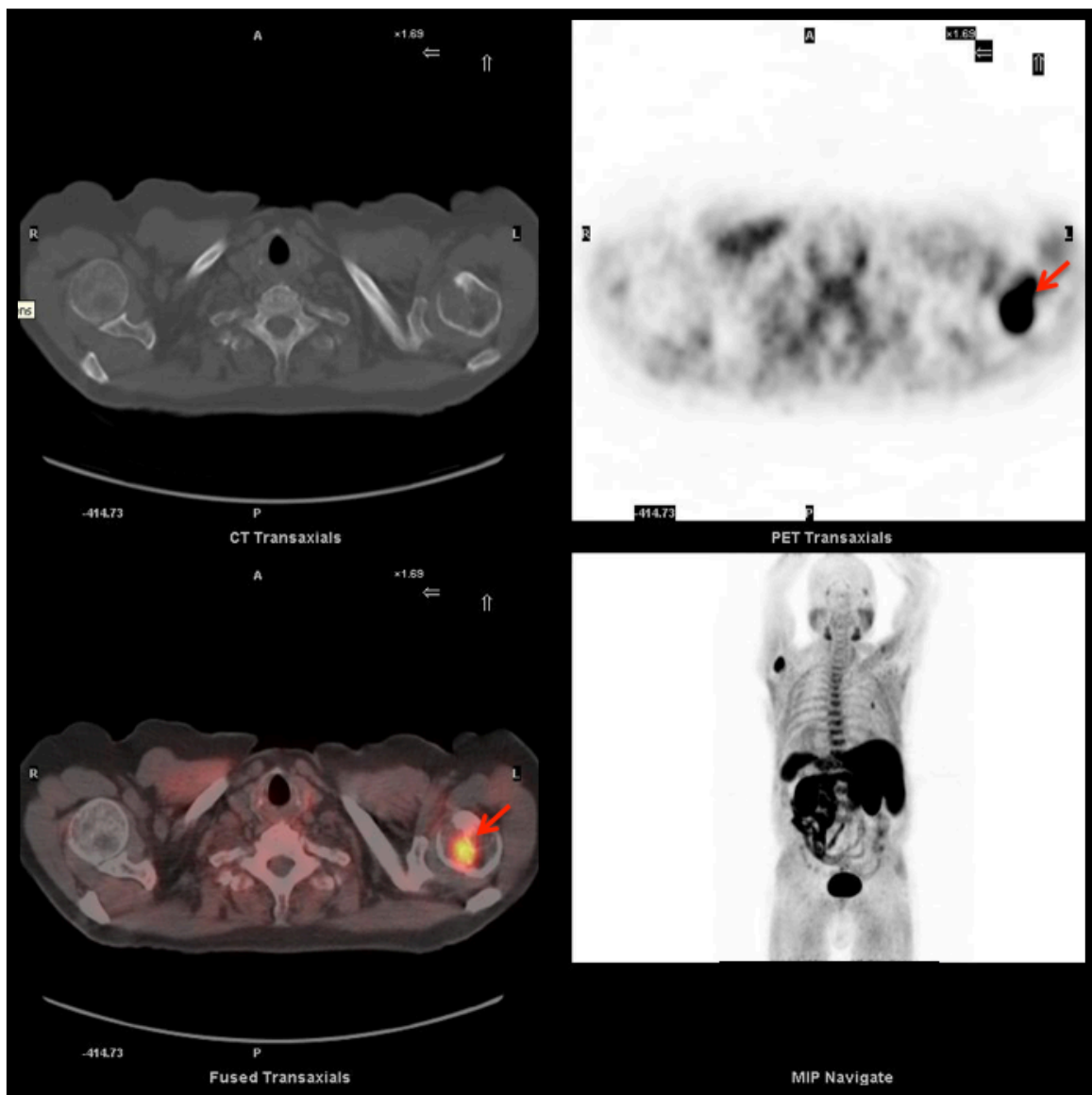


RESULTADOS

Estudio 203. Sube la estadificación.

Dudas de afectación ósea que la PET-TC colina confirma a nivel humeral izquierdo (flechas imagen 55). Posteriormente el paciente es refractario al tratamiento, decidiendo RT sobre la lesión con intención paliativa y cambiando los esquemas de hormonoterapia.

Imagen 55. Estudio 203

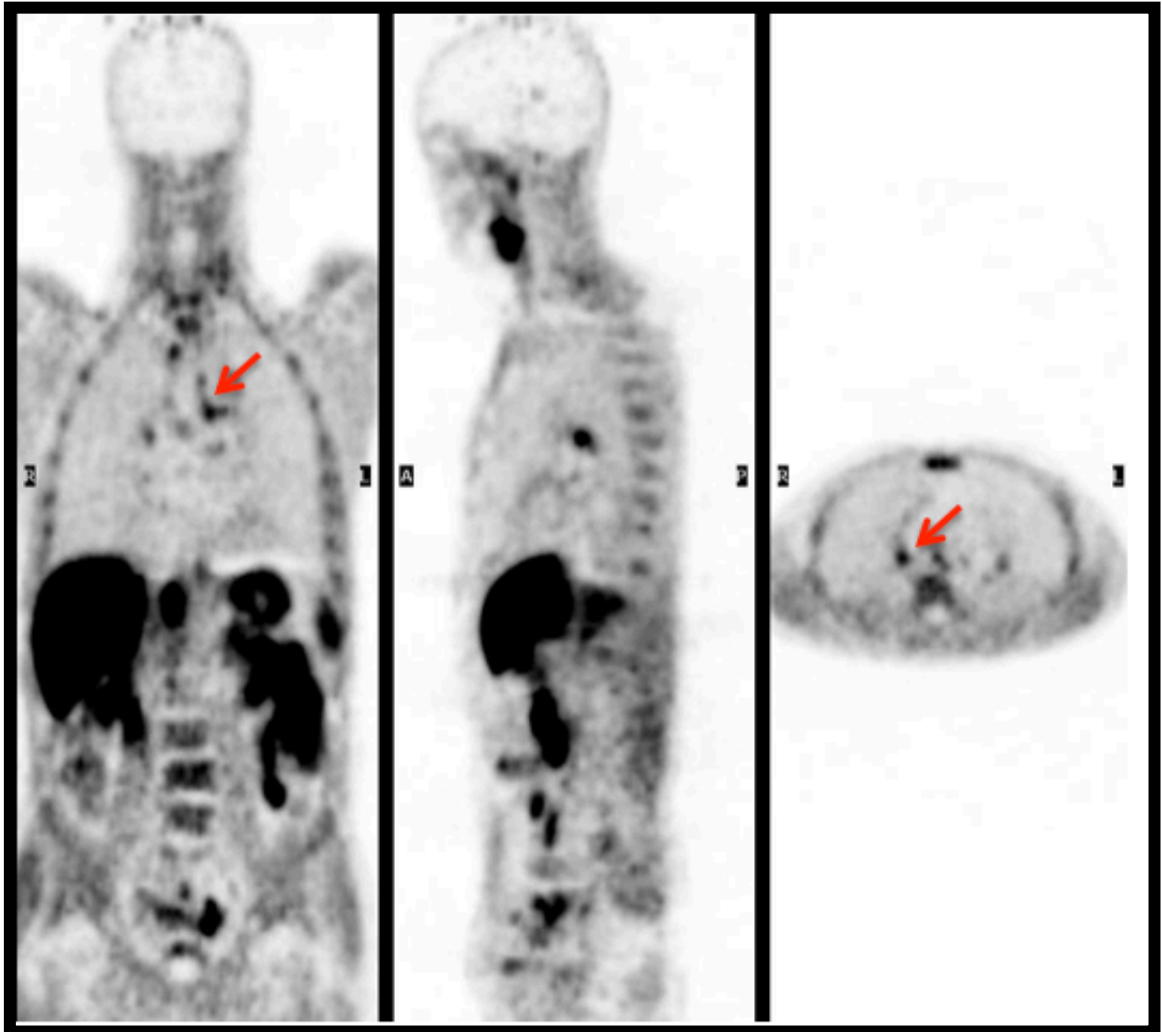


RESULTADOS

Estudio 204. Sube la estadificación.

Estudio positivo por adenopatías mediastínicas patológicas (flechas imagen 56).

Imagen 56. Estudio 204

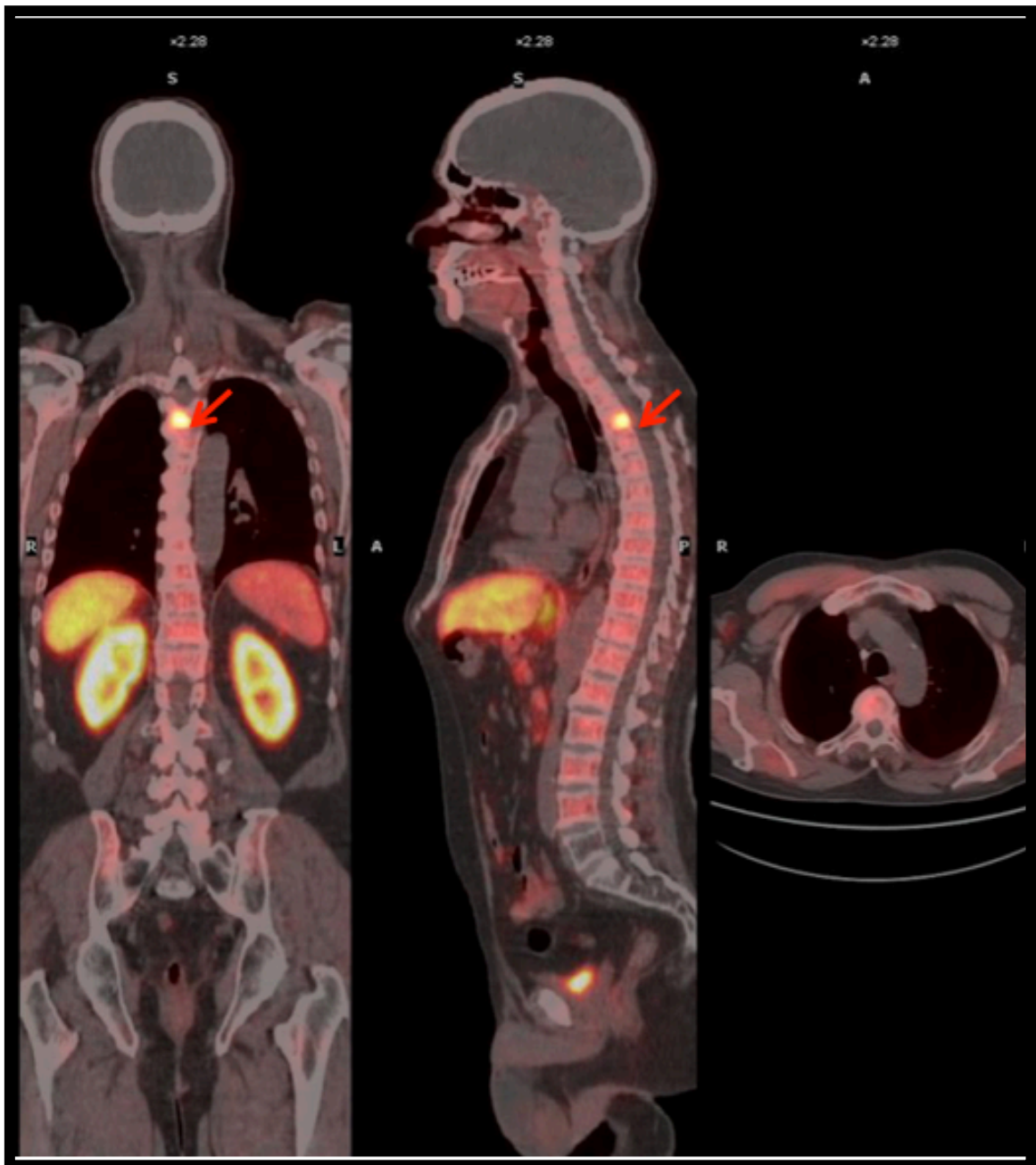


RESULTADOS

Estudio 210. Sube la estadificación.

Pruebas previas negativas para enfermedad a distancia. PET-TC colina positivo a nivel óseo (columna dorsal, flechas en imagen 57).

Imagen 57. Estudio 210

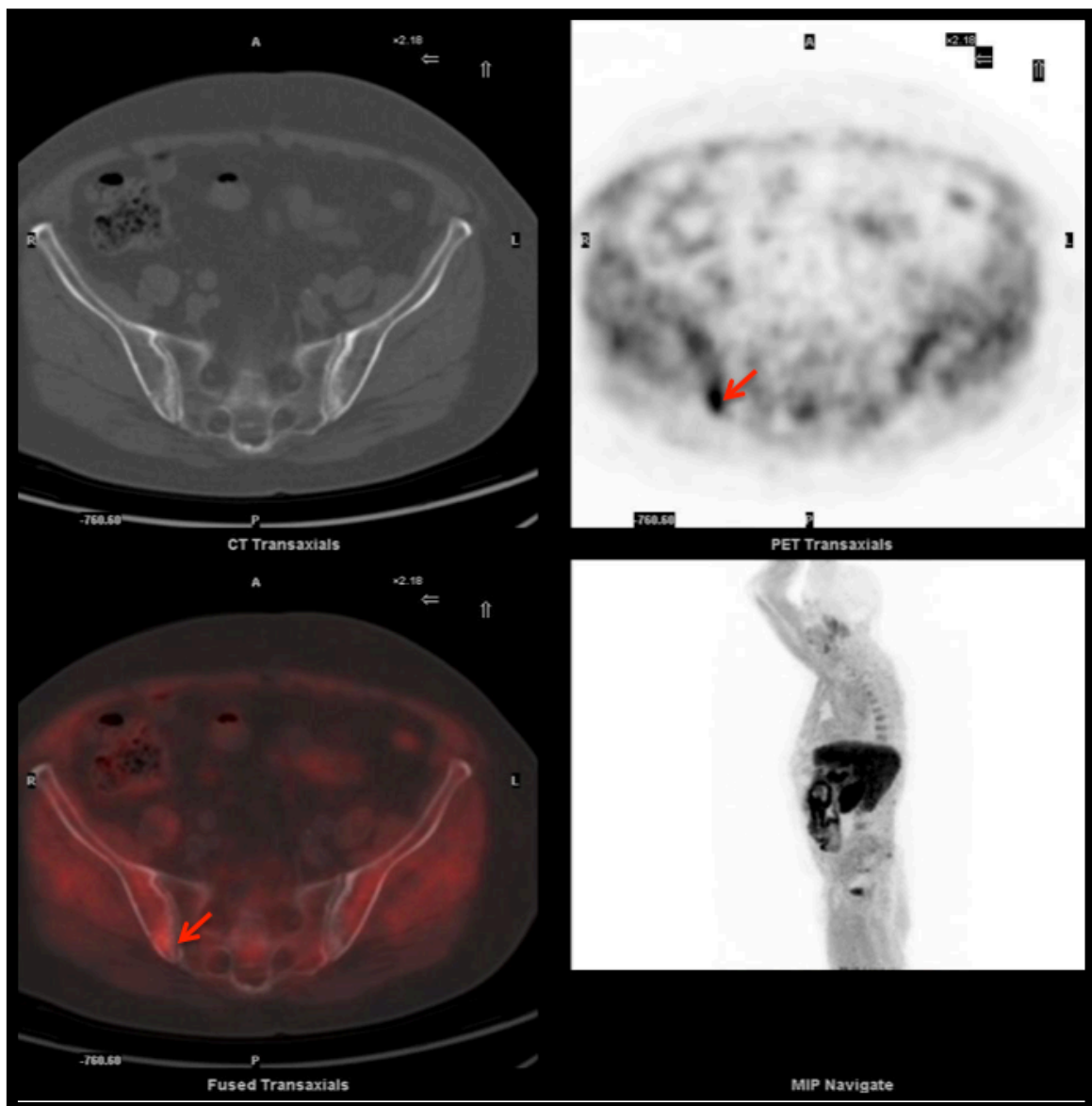


RESULTADOS

Estudio 211. Sube la estadificación.

Pruebas de imagen previas negativas para afectación a distancia. Afectación ganglionar y ósea en PET-TC colina (lesión iliaca ósea marcada por flechas en imagen 58). La GO posterior fue negativa para dicha lesión. Se objetivo progresión de la misma en estudios posteriores.

Imagen 58. Estudio 211

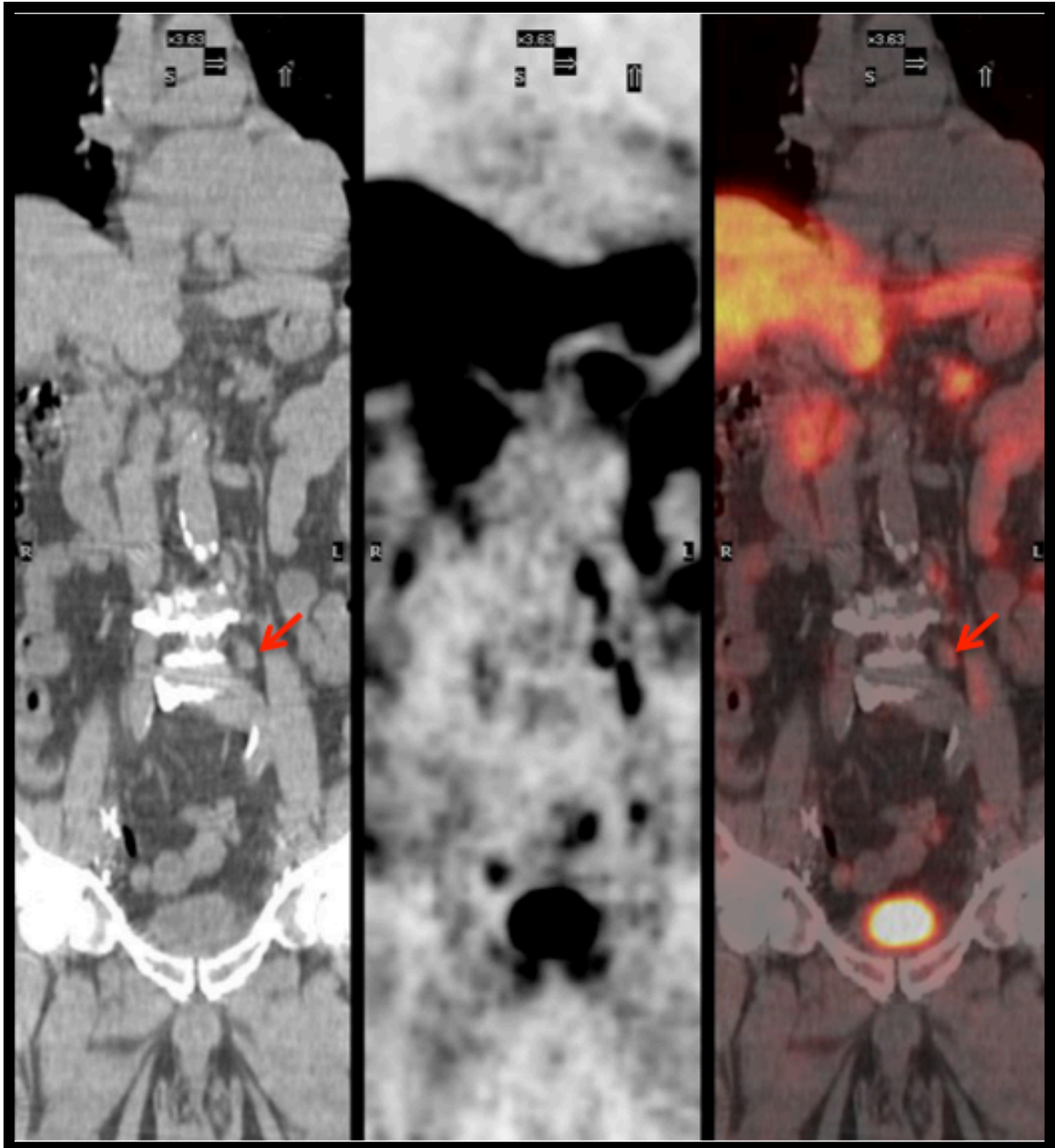


RESULTADOS

Estudio 213. Sube la estadificación.

GO y TC previos negativos. RM positiva a nivel local. La PET-TC colina mostró enfermedad a nivel retroperitoneal (flechas en imagen 59), modificando el esquema de tratamiento.

Imagen 59 Estudio 213



RESULTADOS

Estudio 215. Sube la estadificación.

Pruebas de imagen previas negativas. La PET-TC colina múltiples lesiones óseas (imagen 60). Empieza tratamiento hormonal, en estudio posterior se objetiva progresión de la enfermedad.

Imagen 60. Estudio 215



RESULTADOS

Estudio 221. Sube la estadificación.

La PET-TC colina muestra afectación ósea múltiple no conocida (imagen 61).

Imagen 61. Estudio 221

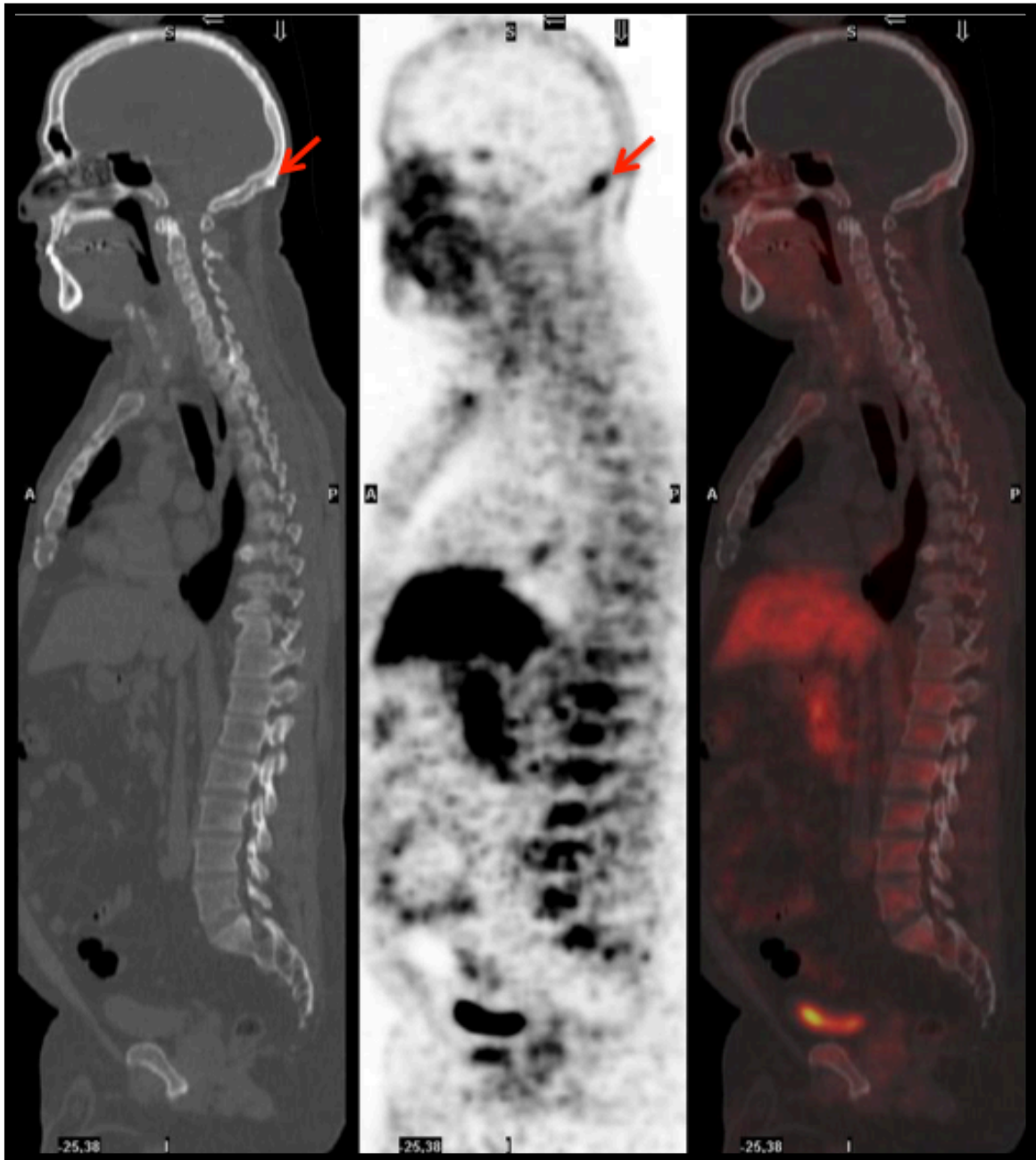


RESULTADOS

Estudio 236. Sube la estadificación.

GO y TC previos negativos para enfermedad a distancia. La PET-TC colina mostró enfermedad a nivel de calota (flechas en imagen 62) y escápula.

Imagen 62. Estudio 236

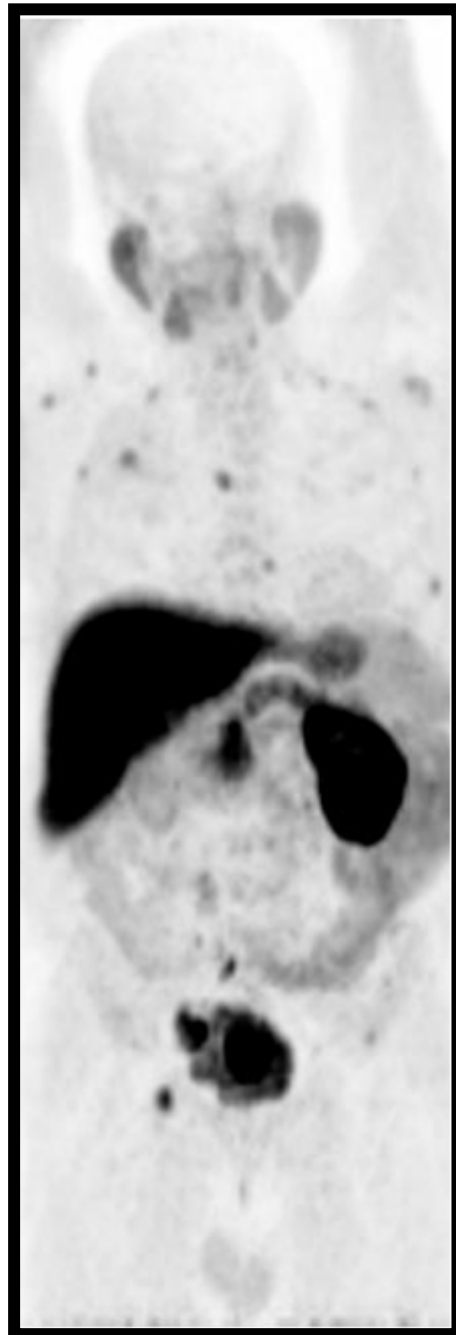


RESULTADOS

Estudio 243. Sube la estadificación.

TC previo afectación a nivel ganglionar pélvico. La PET-TC colina mostró enfermedad a nivel retroperitoneal, óseo (imagen 63) y hepático.

Imagen 63. Estudio 243

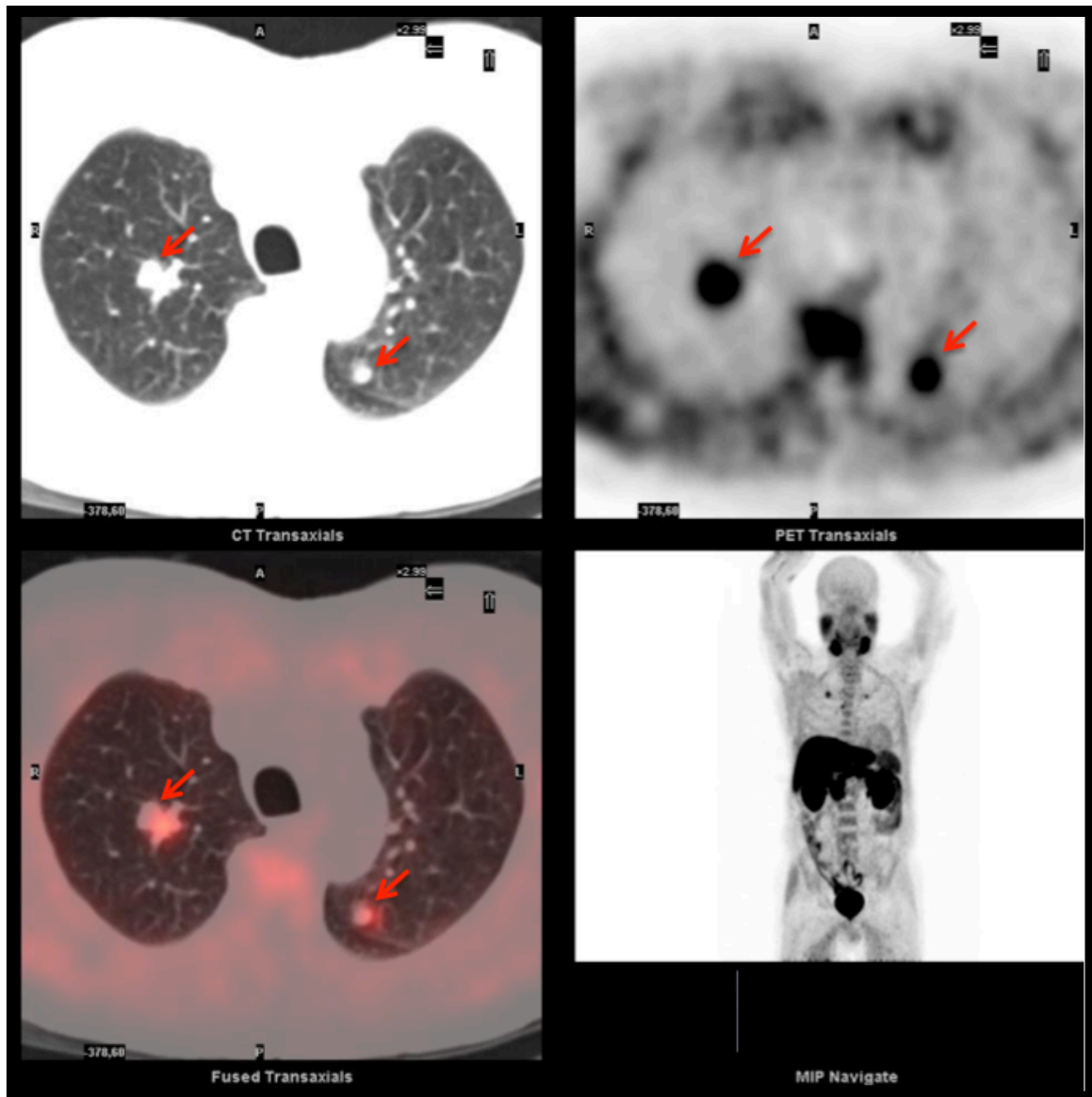


RESULTADOS

Estudio 248. Sube la estadificación.

PET-TC colina con varios nódulos pulmonares con captación patológica (flechas en imagen 64) que se interpretan como positivos. El paciente recibe hormonoterapia, apreciándose una respuesta de los nódulos pulmonares.

Imagen 64. Estudio 248



6.6 – RESULTADOS SEGÚN LA INDICACIÓN.

El resumen de los VP, FP, VN y FN y cambios en el manejo del paciente dependiendo de la indicación de la PET-TC colina se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 20. VP, FP, VN, FN según indicación

	VP	VN	FP	FN	MODIFICA
ESTADIFICACIÓN	24	0	0	1	19/25 (76%)
RECIDIVA SEROLÓGICA	130	20	7	21	118/178 (66%)
PLANIFICACIÓN DE RT	20	2	0	10	14/32 (43%)

De los estudios de estadificación, 23 (92%) eran de alto riesgo o con sospecha de diseminación a distancia, 1 de riesgo intermedio (4%) y 1 de bajo riesgo (4%). El PSA medio fue de 27,31 ng/mL. De los 19 en los que se modificó el manejo, en 3 (15,8%) fueron cambios intramodales, en 8(42,10%) se realizó tratamiento local con intención curativa y en 8(42,10%) se pasó a tratamiento médico.

De los estudios de planificación de RT, 20 (62,5%) eran de alto riesgo o con sospecha de diseminación a distancia, 9 (28%) de riesgo intermedio y 3 (9,5%) de bajo riesgo. El PSA medio fue de 9,78ng/mL. De los 14 en los que se modificó el manejo, en 8 (57,14%) fueron cambios intramodales, en 1 (7,14%) se realizó tratamiento local con intención curativa y en 5 (35,72%) se pasó a tratamiento médico.

En uno de los pacientes de planificación de RT no se modificó el manejo del tratamiento por negación del paciente a recibir tratamiento sobre los ganglios.

De los estudios por recidiva serológica, 92 (51,68%) eran de alto riesgo o con sospecha de diseminación a distancia, 44 (24,71%) eran de riesgo intermedio, 36 (20,22%) de bajo riesgo y 6 (3,39%) se desconocía el riesgo. El PSA medio fue de

RESULTADOS

6,62ng/mL. De los 118 en los que se modificó el manejo, en 11 (9,32%) fueron cambios intramodales, en 25 (21,18%) se realizó tratamiento local con intención curativa y en 82 (69,5%) se pasó a tratamiento médico.

6.7 – RESULTADOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DEL RIESGO.

El resumen de los VP, FP, VN y FN y cambios en el manejo del paciente dependiendo de la clasificación del riesgo se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 21. VP, FP, VN, FN según el riesgo

	VP	VN	FP	FN	MODIFICA
BAJO RIESGO	29	8	2	5	25/44 (57%)
RIESGO INTERMEDIO	30	9	2	10	27/51 (53%)
ALTO RIESGO	118	10	3	16	104/147 (71%)

El PSA medio de los estudios de bajo riesgo fue de 4,4ng/mL. La tasa de detección del 70,4%. De los 25 en los que se modificó el manejo, en 14 (56%) se realizó tratamiento local con intención curativa, en 7 (28%) se pasó a tratamiento médico y en 4 (16%) fueron cambios intramodales.

El PSA medio de los estudios de riesgo intermedio fue de 4ng/mL. La tasa de detección del 62,7%. De los 27 en los que se modificó el manejo, en 5 (18,5%) se realizó tratamiento local con intención curativa, en 18 (66,6%) se pasó a tratamiento médico y en 4 (14,9%) fueron cambios intramodales.

El PSA medio de los estudios de alto riesgo fue de 12,31ng/mL. La tasa de detección del 82,3%. De los 104 estudios en los que se modificó el manejo, en 13 (12,5%) se realizó tratamiento local con intención curativa, en 74 (71,1%) se pasó a tratamiento médico y en 17 (16,4%) fueron cambios intramodales.

7. – DISCUSION.

7.1 – SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO, VALOR PREDICTIVO NEGATIVO Y TASAS DE DETECCIÓN

Existe una gran variabilidad de la S y E de la PET-TC colina en la literatura, variabilidad también encontrada dependiendo de si se valora la enfermedad a nivel local, ganglionar o a distancia.

Los valores de S y E de la PET-TC colina en nuestro estudio a la hora de detectar enfermedad global (84,6% y 77,8%) son algo inferiores a la media descrita en el metanálisis de Evangelista et al (194) de 85,6% y 92,6%. No obstante nuestros resultados a la hora de valorar afectación ganglionar (96,7% y 97,9%) y afectación a distancia (97,1% y 96,1%) no difieren de los resultados de otros estudios (194)

Estas diferencias pueden verse influenciadas por los criterios que hemos considerado para determinar los FN, especialmente a nivel local. En la práctica totalidad de estos casos, ha sido la evolución satisfactoria del PSA tras el tratamiento el criterio de validación, no habiendo sido demostrada la enfermedad local con ninguna otra técnica diagnóstica.

En cuanto a la valoración de enfermedad local, nuestros resultados (74,4%, 97,9%) son algo superiores a otros estudios en la literatura como los de Reske et al (195) (69,9%, 66,6%) y Panebianco et al (196) (83%, 63%).

En este caso la diferencia ha podido deberse a la inclusión en nuestro estudio de otras indicaciones aparte de la recidiva bioquímica (planificación de RT, estadificación, seguimientos, valorar respuesta a tratamientos).

Respecto a la S y E en los diferentes rangos del PSA, hemos observado una mayor tasa de detección en niveles mayores de PSA. Este hecho concuerda con otros artículos publicados (197,198).

En nuestro estudio para los rangos de PSA de hasta 0,49ng/ml, de 0,5 a 0,99ng/ml, de 1 a 1,99ng/ml y de ≥ 2 ng/ml los valores de la S y E fueron de 42,90%/71,40%,

DISCUSIÓN

64,30%/100%, 66,70%/80% y 92,75%/75% respectivamente. Llama la atención la especificidad de la prueba en niveles entre 0,5 y 0,99. Si bien los datos fueron estadísticamente significativos ($p < 0,02$) el número de pacientes con estos valores fue de tan solo 19 (el rango con menor número de estudios realizados). Un dato a tener en cuenta es que de estos 19 estudios, 14 (73,7%) eran en pacientes de alto riesgo. Cimitan et al (183) concluyeron que el Gleason es un factor pronóstico de positividad para la PET-TC colina, independientemente del valor del PSA, por lo que esta especificidad puede haberse debido al número de pacientes de alto grado incluidos en este rango.

La tasa de detección en los diferentes rangos fue de 35,7% (hasta 0,49), 47,4% (de 0,5 a 0,99), 57,7% (de 1 a 1,99) y 87,71% (de 2 en adelante). Hemos obtenido mejor tasa de detección para valores $< 1 \text{ ng/ml}$ (40,42%) con respecto al estudio de Schillaci et al (197) (20%) y similar para valores más altos. También hemos presentado una tasa de detección algo mayor que la del estudio de Cimitan et al (183). En este hecho también ha podido influir el número total de pacientes de alto riesgo.

7.2 – FALSOS POSITIVOS

La interpretación de los hallazgos de la PET-TC colina debe estar apoyada en el contexto clínico de los pacientes. Es esencial además un médico nuclear experimentado en la técnica para minimizar al máximo el número de FP.

Entre las patologías benignas que muestran captación por colina destaca la osteoartritis, tanto en fases avanzadas como precoces, especialmente en presencia de osteofitos. Las fracturas también presentan captación de FCH.

Se han descrito incrementos de captación de colina en otros procesos benignos en relación con linfadenopatías, nódulos pulmonares, pleuritis, esofagitis y otomastoiditis. Incluso con ^{11}C -colina se han descrito incrementos en casos de regeneración hepática posthepatectomía, sinovitis proliferativa y nódulos pulmonares inflamatorios (199,200).

También ha sido descrita captación por FCH en casos de tiroiditis (201).

Algunas condiciones benignas, como los ganglios inflamatorios, muestran un incremento transitorio de la FCH, describiéndose el “fenómeno de lavado linfático”, tanto en ganglios inguinales como cervicales, con disminución de la captación a los 20 minutos postadministración del radiotrazador (170).

En definitiva, los fenómenos inflamatorios son las causas más frecuentes de resultados falsos positivos y pueden afectar hasta el 15% de los pacientes (201)

Falsos positivos a nivel local en nuestro estudio

Dos estudios (0,8%) se consideraron FP. En ambos casos la indicación del estudio era por recidiva serológica.

En el primer caso (estudio 93) el paciente había sido tratado con BT. Los niveles de PSA descendieron con actitud expectante.

En el segundo caso (estudio 132) el paciente había recibido RT previamente. Los niveles de PSA descendieron con actitud expectante. Si bien, pasados 12 meses el PSA empezó a subir de nuevo (valores de 23 ng/dl), detectándose una lesión ósea única en GGO, y empezando tratamiento hormonal.

DISCUSIÓN

El principal obstáculo a la hora de valorar la enfermedad a nivel local es la eliminación urinaria del radiotrazador. Gracias a la realización del estudio de dos fases la mayoría de los depósitos urinarios son identificados y no interpretados como patológicos (principal factor de confusión en pacientes con PR).

El siguiente obstáculo a la hora de detectar enfermedad local son las patologías inflamatorias (pacientes con instilaciones previas, prostatitis, RT, BT...). La prostatitis muestra también captación de colina. En este sentido, estudios con correlación entre los focos hipermetabólicos y la histopatología demuestran la coexistencia de áreas de captación entre procesos inflamatorios y tumorales, sin poder diferenciar entre ellos. Se ha descrito que un patrón heterogéneo de captación es sugestivo de la existencia de un proceso benigno, que nos va a impedir la identificación de un posible foco tumoral (202). En el caso de que se aprecie un foco hipermetabólico, es más probable que esté en relación con enfermedad tumoral (203).

Otro artefacto que puede alterar la interpretación de los hallazgos de la PET-TC colina a nivel local son las semillas de braquiterapia. Muchas veces la captación es consecuencia de una sobrecorrección de atenuación (desaparece con las imágenes PET no corregidas). No obstante, a veces, esta actividad por sobrecorrección persiste también en las imágenes no corregidas, pudiendo dar lugar a una interpretación errónea.

En nuestro estudio los dos FP a nivel local fueron en pacientes que no habían sido tratados con PR, dando lugar a una interpretación más difícil debido a la probabilidad de la existencia de patología inflamatoria prostática.

Falsos positivos a nivel ganglionar

Seis estudios (2,4%) se consideraron como FP. En todos los casos la indicación de la PET-TC colina era la recidiva serológica.

En el primer caso (estudio 57) al paciente se le había realizado PR previamente. Se dio como positivo un ganglio inguinal izquierdo dada la morfología en la TC (ausencia de centro graso, aumentada de tamaño y esférica) y su patrón de

DISCUSIÓN

captación en la PET-TC (captando en imágenes precoces y aumentado en el estudio tardío). La punción del ganglio dio resultado de linfadenitis.

En el segundo caso (estudio 78) al paciente se le había realizado PR previamente. Se interpretaron como positivas adenopatías iliacas bilaterales. Al paciente se le realizó linfadenectomía, siendo el resultado anatomopatológico de la misma negativo para células malignas.

En el tercer caso (estudio 93) al paciente se le había realizado previamente BT. El estudio resultó positivo por una adenopatía en la cadena iliaca externa izquierda. Se decidió una actitud expectante, y el PSA del paciente descendió sin intervención alguna.

En el cuarto caso (estudio 130) al paciente se le había realizado previamente RT y había recibido HT (no en el momento actual). El estudio resultó positivo a nivel local y se consideraron como positivas unas adenopatías inguinales derechas (por morfología en la TC y por aumento progresivo de la captación de FCH en el estudio de 2 fases). El resultado anatomopatológico de la punción de las adenopatías resultó negativo para malignidad.

En el quinto caso (estudio 146) el paciente estaba bajo tratamiento hormonal. Se interpretó como positiva una adenopatía obturatriz izquierda. Se le realizó un segundo estudio PET-TC colina, en el que no se apreciaba la adenopatía.

En el sexto caso (estudio 217) al paciente se le había realizado PR previamente. El estudio resultó positivo por una adenopatía en la cadena iliaca externa izquierda. Se realizó linfadenectomía, siendo el resultado anatomopatológico negativo para malignidad.

En nuestro estudio, 2 (33%) de estos FP fueron en adenopatías inguinales. Varios estudios en la literatura han descrito que la próstata no drena en el territorio linfático inguinal (49,51,204). No obstante, las características de los ganglios (tanto morfológicas como metabólicas) en ambos casos hizo que fueran interpretados como patológicos. Estudios como los de Oprea-Lager et al (205) y Colombié et al (206) no consideran los ganglios inguinales como positivos en ninguna circunstancia.

En los otros 4 casos, en todos ellos el patrón de captación de los ganglios fue de estabilidad o incremento en el tiempo. Oprea-Lager et al (205) concluyen que este

DISCUSIÓN

tipo de comportamiento ayuda a discriminar entre ganglios benignos y malignos, aunque el VPP no es del 100%. También indican que este hecho aún tiene que ser validado en ganglios menores de 8mm de eje corto con series más largas. En los 4 casos de nuestro estudio, los ganglios no tenían tamaños patológicos.

Falsos positivos a distancia

Siete estudios (2,8%) se consideraron FP. En seis de ellos la indicación de la PET-TC colina era la recidiva serológica y en uno fue recidiva por imagen.

En el primer caso (estudio 34) al paciente se le había realizado previamente PR. Las pruebas de imagen previas resultaron negativas y la PET-TC colina resultó positiva en una vértebra dorsal. Se realizó RM de la misma, siendo el diagnóstico de aplastamiento vertebral agudo.

En el segundo caso (estudio 58) al paciente se le había realizado previamente PR y RT. La indicación de la prueba fue de recidiva por imagen (adenopatías paraaórticas sospechosas). Las adenopatías paraaórticas se consideraron como positivas. Los valores del PSA siguieron en valores indetectables, pero las adenopatías siguieron creciendo en posteriores controles. En la actualidad se sospecha enfermedad linfoproliferativa.

En el tercer caso (estudio 68) al paciente se le había realizado previamente RT. Una imagen esclerosa con captación patológica en la rama pubiana izquierda se interpretó como positiva. Se realizó punción de la misma, siendo el resultado anatomopatológico de negativo para malignidad.

En el cuarto caso (estudio 112) el paciente estaba bajo tratamiento hormonal. Se interpretó como sospechosa una lesión en L3, también sospechosa en GGO y RM. Se decidió la realización de RT únicamente sobre el lecho al no poder confirmar la lesión vertebral. En la actualidad el paciente presenta cifras de PSA indetectables.

En el quinto caso (estudio 185) al paciente se le había realizado previamente RT y estaba bajo tratamiento hormonal en el momento de la realización de la PET-TC colina. Se objetivó una lesión sospechosa en pared de vejiga cuyo resultado anatomopatológico fue de carcinoma urotelial.

DISCUSIÓN

En el sexto caso (estudio 205) al paciente se le había realizado previamente PR. Un nódulo pulmonar se interpretó como positivo. La anatomía patológica del mismo dio el resultado de adenocarcinoma de pulmón.

En el séptimo caso (estudio 228) al paciente se le había realizado previamente RT. Se interpretó como positiva un depósito en hueso iliaco derecho. En el PET de seguimiento esta captación desapareció.

A la hora de examinar a los pacientes con CaP, puede observarse captación de la FCH en varias situaciones no relacionadas con el CaP. Patología adrenal, adenomas paratiroides, meningiomas, linfomas, sarcoidosis e incluso timomas (201,207,208). Se ha descrito que la captación en algunas patologías inflamatorias puede deberse a la proliferación de estirpes celulares como los glóbulos blancos (209).

En cuanto a tumores benignos, se ha descrito que la captación de FCH puede verse debida al incremento en la proliferación celular (201).

Se ha descrito también la captación en meningiomas, glioblastomas (210) y en el cáncer de vejiga (211).

7.3 – FALSOS NEGATIVOS

FN a nivel local

La principal fuente de falsos negativos en nuestro estudio ha sido a la hora de la valoración de la enfermedad local.

Como ya comentaba en su trabajo Bertagna et al (212) la principal limitación de la PET-TC colina a la hora de detectar enfermedad local es la presencia de enfermedad microscópica más allá de la resolución de la PET-TC y en segundo lugar la actividad inflamatoria.

En nuestra serie se consideraron 40 estudios como FN a nivel local. Hay que indicar que en sólo 3 de ellos la RM detectó enfermedad a nivel prostático (aunque no todos los estudios tenían realizada RM). En los restantes 37 estudios no hubo prueba de imagen, anatomopatológica o clínica que demostrara la existencia de enfermedad a nivel local. Estos pacientes se consideraron FN debido a la evolución clínica.

Si bien a priori podría considerarse un número elevado de FN, la influencia en el manejo del paciente fue significativa. En 21 (50%) la PET-TC colina desestimó enfermedad a cualquiera de los niveles, limitando la RT exclusivamente sobre el lecho. En nuestro estudio no hemos considerado este hecho como una modificación en el manejo del paciente, pero resulta considerable su utilidad, ya que reafirma la intención del tratamiento RT con intención curativa. No obstante no hay manera de demostrar si estos pacientes realmente tenían enfermedad local o no únicamente por la evolución del PSA tras la RT (el descenso podría haber sido espontáneo y no por la RT en sí)

FN a nivel ganglionar

Únicamente 3 estudios se consideraron como FN a nivel ganglionar. Dos de ellos correspondían al mismo paciente que terminó desarrollando resistencia a la castración y se consideraron FN por la evolución. En el otro estudio al paciente se

DISCUSIÓN

le realizó PR (el estudio fue positivo únicamente a nivel prostático) y en la linfadenectomía una de las adenopatías resultó ser maligna.

FN a distancia

2 estudios se consideraron como FN. Uno por evolución del paciente (que terminó desarrollando resistencia a la castración con afectación ósea diseminada) y en el otro caso el paciente estaba bajo hormonoterapia y la lesión ósea era esclerótica.

Se ha descrito que las lesiones óseas esclerosas bajo tratamiento hormonal pueden no presentar captación por la colina (189)

7.4 – PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE LAS IMÁGENES

La disponibilidad y demanda de la FCH frente a la ^{11}C ha ido aumentando en los últimos años, sobretodo porque no es necesario tener un ciclotrón en el propio centro para poder obtenerla (la mayor vida media frente al ^{11}C hace que pueda producirse y distribuirse a otros centros). Sin embargo en la actualidad todavía no hay una guía definitiva para la utilización de la PET-TC colina, tanto a nivel técnico como clínico, y los protocolos de adquisición de las imágenes difieren entre los diferentes centros. El principal problema de la FCH reside en la eliminación urinaria del radiotrazador, que va a dificultar la interpretación de los hallazgos a nivel pélvico, sobretodo en aquellos pacientes con tratamientos previos como PR o RT. Una de las maneras de evitar esta superposición urinaria es sondar al paciente. Dadas las características de este tipo de pacientes, muchas veces este sondaje resulta traumático, incómodo para el paciente y con mucha dificultad técnica. Es por ello que se ha recomendado la realización de pruebas de imagen precoces, además de las imágenes tardías, para evitar la presencia de actividad a nivel urinario (213) y aprovechar así la rápida fijación de la FCH al tejido patológico, aumentando la eficiencia de detección a nivel pélvico.

Estos estudios de dos fases pueden ayudar a diferenciar la patología benigna de la etiología maligna (214)(205), siendo la captación estable o incrementada a lo largo del tiempo más sospechosa de malignidad que la captación decreciente, más frecuente en patología benigna.

Nuestro protocolo sigue la tendencia de realizar un estudio de dos fases. La fase precoz la realizamos con imágenes estáticas y no dinámicas dadas las características de nuestro PET-TC.

Recientemente el estudio de Chondriogannis et al. (215) concluye que los estudios basados en un protocolo de dos fases (imagen pélvica inmediatamente después de la inyección e imagen tardía) son suficientemente adecuados para obtener una imagen de buena calidad, visualizar enfermedad recurrente y al mismo tiempo evitar FP o FN relacionados con la actividad urinaria.

Otra de las ventajas de el empleo de estos protocolos de doble fase es la optimización del tiempo de cámara. Se han descrito en la literatura estudios de 3

DISCUSIÓN

fases , interponiendo un estudio entre la fase precoz y la tardía (precoz, estática a los 20min y tardía). En nuestro centro se calculó el tiempo de cámara que se empleaba con cada uno de los dos protocolos. Ambos tardaban el mismo tiempo en realizarse: 70 minutos. La diferencia es que en el caso de los estudios de 3 fases durante los 70 minutos del tiempo de cámara solo se realiza el estudio de un paciente. En cambio, en el estudio de dos fases, los pacientes se agrupan de dos en dos, siguiendo el esquema: precoz de paciente 1, precoz de paciente 2, tardía paciente 1, tardía paciente 2. Esto hace que usando el mismo tiempo de cámara global, en el estudio de 3 fases se realicen 5 pacientes y en el de 2 fases se realicen 6.

Figura 1. Distribución de estudios de 3 fases en el tiempo de cámara

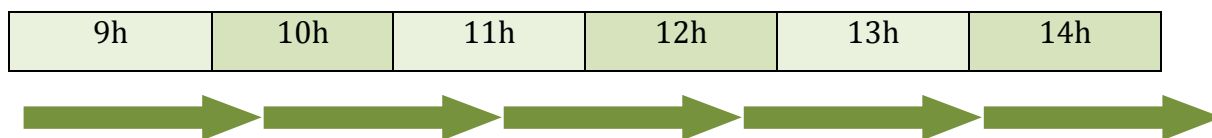
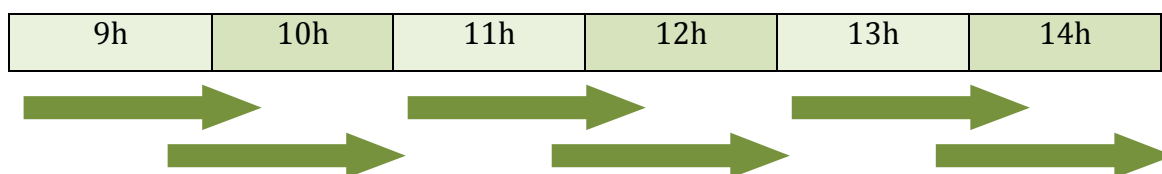


Figura 2. Distribución de estudios de 2 fases en el tiempo de cámara



DISCUSIÓN

De esta manera se optimiza el tiempo de cámara y pueden realizarse más estudios a lo largo de la jornada laboral. Además la segunda fase del estudio de 3 fases no aportaba más información.

Por todo esto y basándonos en la experiencia previa bibliográfica consideramos establecer un protocolo de adquisición de 2 fases.

En cuanto al ayuno previo a la realización de la prueba la SNMMI (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*) indica que no es necesario. Hay una gran variabilidad en la literatura en cuanto a la preparación previa del paciente. Ayunos 12h antes de la prueba (213), dietas exentas de colina (208) o sin ayunas (216). Siguiendo las recomendaciones de la SNMMI se decidió no realizar preparación previa de los pacientes.

7.5 – UMBRAL DEL PSA

El umbral del PSA sérico a partir del cual es eficiente realizar la PET-TC colina en el paciente con CaP ha sido, y sigue siendo, un tema de debate. La tendencia es que cada vez se intenta detectar el origen de las recidivas serológicas con valores más bajos. No solo se ha valorado el valor del PSA sérico. En la actualidad, la velocidad de duplicación del PSA debe tenerse en cuenta, ya que ha sido demostrado que con valores de duplicación < de 6 meses la PET-TC colina es más eficiente (197). Otro valor a tener en cuenta a la hora de realizar un estudio PET-TC colina es el valor de la escala Gleason, Cimitan et al (183) determinaron que los valores altos en la escala Gleason al diagnóstico son un factor pronóstico positivo de la PET-TC colina, independientemente del valor del PSA.

Schillaci et al (197) determinaron que el mayor rendimiento de la técnica se obtiene a partir de los 2ng/mL. Si bien recientemente, autores como Kjölhede et al (217) concluyen que la PET-TC colina es de gran utilidad en pacientes con niveles de PSA <2ng/mL, identificando en su estudio afectación ósea en el 25% de los pacientes con PSA <1ng/mL.

En nuestro estudio se observó que los hallazgos de la PET-TC colina modificaron en un número considerable el manejo de los pacientes con valores del PSA <2ng/mL. Estos cambios incluyeron paso a tratamiento local (PR, RT, CT, BT), cambios intramodales (cambios en el campo de la RT o *boost* y cambios de hormonoterapia) y paso a tratamiento médico (hormonoterapia de apoyo, hormonoterapia sistémica o quimioterapia).

En pacientes con valores <0,49ng/mL se modificó el manejo terapéutico en 8 (28,6%); en pacientes con valores entre 0,5 y 0,99ng/mL en 9 (47,6%); en pacientes con valores entre 1 y 1,99ng/mL en 10 (40%).

Estos resultados nos hacen plantear que la realización de estudios PET-TC colina para localizar el origen de la recaída serológica estaría justificado a partir de valores del PSA de 0,5ng/mL, ya que en un número importante de los pacientes puede cambiar la estrategia terapéutica.

7.6 – HORMONOTERAPIA EN EL MOMENTO DE LA REALIZACIÓN DE LA PET-TC COLINA.

Hoy en día todavía no está esclarecido si la hormonoterapia influye o no en los resultados de la PET-TC colina, así como la suspensión de la misma previa a la realización de la prueba para evitar los posibles efectos.

En la literatura existen diversos estudios que han evaluado los efectos de la privación androgénica (DA) en la colina. Se ha demostrado que la DA produce una disminución de la intensidad de captación de la colina en aquellas células que son sensibles a los andrógenos, pero no sobre las que se han hecho resistentes (218). Otros autores como Fuccio et al (219) y Dost et al (220) confirman este hallazgo y recomiendan la suspensión de la DA previa a la realización de la PET-TC colina.

En los últimos años varios autores han cuestionado esta privación previa a la realización de la PET-TC colina, incluso concluyendo la no necesidad de la misma (221). Un reciente estudio de 325 pacientes de Chondrogiannis et al (222) ha concluido que la tasa de detección de la FCH no está negativamente influida por la DA. Este hallazgo concuerda con otros publicados en la literatura como los de Behehsti et al (223) y Krause et al (175)

En nuestro estudio no encontramos una influencia negativa de la DA sobre los resultados de la PET-TC colina. La tasa de detección de la FCH en pacientes bajo los efectos de la hormonoterapia fue del 82,9%, frente al 72,8% de los pacientes sin DA en el momento de la realización del estudio. La S y E también fueron mejores en aquellos pacientes con DA (89,2% y 100%) que en aquellos sin DA (82,6% y 74,2%). Este hallazgo puede verse influenciado porque los pacientes que están bajo tratamiento hormonal parten de un estado más avanzado de la enfermedad, por lo que es más probable que el estudio PET-TC sea positivo. No obstante no hubo diferencia estadística significativa (p 0,08) en estos hallazgos.

7.7 – INFLUENCIA SOBRE EL MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE.

Es un hecho que en la medicina actual se tiende al tratamiento personalizado, intentando ofrecer la mejor opción terapéutica posible con el menor número de efectos secundarios.

Ya hemos comentado anteriormente en la introducción los efectos secundarios de los distintos tratamientos del CaP. Muchos pacientes son reacios a aceptarlos, sobretudo por los posibles problemas en su vida sexual. Es por ello que es esencial la correcta estadificación de la enfermedad, así como la localización de las recidivas, para poder ofrecer el mejor tratamiento posible.

Varios artículos en la literatura han descrito la utilidad de la PET-TC colina en el manejo del paciente con CaP. En un estudio retrospectivo de Ceci et al. (224) se cambió la intención del tratamiento en el 46,7% de los pacientes por los resultados de la colina, siendo cambios mayores en hasta un 18% . En el estudio de Jereczek-Fossa et al (225) se cambió la estrategia a seguir hasta en un 30% de los pacientes. Garzón et al (226) indicaron que la PET-TC colina puede ser útil en el seguimiento del CaP e indicar el momento adecuado para el cambio de tratamiento hormonal si se genera resistencia al mismo. Goldstein et al (191) determinaron que la PET-TC colina tenía un impacto significativo en el manejo del paciente con CaP, identificando que pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento radical, mejorando la planificación de la RT y retrasando o evitando el uso de la DA.

Recientemente Colombié et al (206) han indicado que el 43,6% de los pacientes de su estudio modificaron la intención terapéutica basándose en los hallazgos de la PET-TC colina (paso a terapia local de rescate, a tratamiento sistémico o cambios en la hormonoterapia o planificación de la RT).

En nuestro trabajo, se modificó el manejo del paciente teniendo en cuenta los hallazgos de la PET-TC colina en 158 (63,2%) de los estudios. Este resultado es superior a lo presentado en la literatura y reafirma el importante impacto que tiene en el manejo de los pacientes con CaP la FCH. De estos 158 estudios, en 25

DISCUSIÓN

hubo una modificación intramodal (cambio en la hormonoterapia o cambios en la planificación de la RT, en 32 se optó por tratamiento local con intención curativa y en 101 se pasó a tratamiento médico (BA, BAC o QT).

7.8 – LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

Una limitación de nuestro estudio es que es retrospectivo y diseñado en un único centro. Además al ser una técnica de nuevo uso para nuestros médicos peticionarios, el manejo de los hallazgos de la PET-TC colina por parte de los mismos ha podido llevar a parcialidades.

Otra de las limitaciones ha sido la falta de confirmación histológica de todos los hallazgos de la PET-TC colina. Sin embargo en muchos de los casos esa confirmación no habría sido ética (dado el número de biopsias y zonas de difícil acceso) ni útil para el paciente.

Respecto al número de estudios y pacientes de nuestro estudio, la muestra ha sido óptima. No obstante, el número de estudios con valores por debajo de 2ng/mL ha sido claramente inferior que aquellos con valores por encima de 2ng/mL. Esto es debido, entre otras causas, a que en las primeras etapas de instauración de la técnica en nuestro Hospital se realizaba PET-TC a pacientes con valores superiores a los 2ng/mL ya que eran las indicaciones proporcionadas por la evidencia científica en ese momento. Además al no estar incluida la PET-TC colina en las guías de manejo del paciente con CaP, la decisión de realizar la prueba aún no esta estandarizada. La experiencia, el aumento de la evidencia y la confianza forjada con los médicos peticionarios hizo que cada vez las peticiones fueran con valores del PSA cada vez más bajos, por lo que esperamos en un futuro poder disponer de un mayor número de pacientes con niveles de PSA bajo.

Otra limitación ha sido que no hemos podido comprobar en nuestro trabajo la influencia de los cambios en el manejo terapéutico en el tiempo libre de progresión de enfermedad y en el aumento de la supervivencia, ya que ha sido un dato no recogido y que requeriría un grupo control en el que no se realizase el PET con FCH. Este grupo control se tendría que tratar de forma empírica, o no tratar hasta que la enfermedad fuera evidente en pruebas convencionales, lo que supondría un conflicto ético. Además, nuestra media de seguimiento (24 meses) debería ser mayor para poder valorarlos adecuadamente.

8. – CONCLUSIONES.

- La PET-TC ^{18}F -colina es una técnica muy útil para determinar el manejo terapéutico más adecuado de los pacientes con CaP con recidiva serológica tras tratamiento curativo, en la estadificación del CaP de alto riesgo y en la planificación de la RT
- El mayor rendimiento de la PET-TC ^{18}F -colina se obtiene con valores del PSA = o > de 0,5ng/ml.
- No es necesario interrumpir la hormonoterapia del paciente para la realización de la PET-TC ^{18}F -colina.
- Los resultados obtenidos en nuestro estudio apoyan la inclusión de la PET-TC ^{18}F -colina en los protocolos de manejo del CaP, con las indicaciones de recidiva serológica, estadificación del CaP de alto riesgo y planificación de la RT.

9. – BIBLIOGRAFÍA.

1. McNeal JE. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am J Clin Pathol.* 1968 Mar;49(3):347–57.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
3. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1977 Nov 15;20(5):680–8.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 Apr;61(2):69–90.
5. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. 1954. *Int J Epidemiol.* 2004 Dec;33(6):1174–9.
6. Armitage P, Doll R. A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. *Br J Cancer.* 1957 Jun;11(2):161–9.
7. Merrill RM, Sloan A. Risk-adjusted incidence rates for prostate cancer in the United States. *The Prostate.* 2012 Feb 1;72(2):181–5.
8. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012 Jun;61(6):1079–92.
9. Goggins WB, Wong G. Cancer among Asian Indians/Pakistanis living in the United States: low incidence and generally above average survival. *Cancer Causes Control CCC.* 2009 Jul;20(5):635–43.
10. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PloS One.* 2011;6(10):e27130.
11. Sutcliffe S, Platz EA. Inflammation and prostate cancer: a focus on infections. *Curr Urol Rep.* 2008 May;9(3):243–9.
12. Sutcliffe S, Neace C, Magnuson NS, Reeves R, Alderete JF. Trichomonosis, a common curable STI, and prostate carcinogenesis--a proposed molecular mechanism. *PLoS Pathog.* 2012;8(8):e1002801.
13. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007 Apr;7(4):256–69.
14. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1033–4.
15. Schlatmann FWM, Blanker MH. Re: Farhad Islami, Daniel M. Moreira, Paolo Boffetta, Stephen J. Freedland. A Systematic Review and Meta-analysis of Tobacco Use and Prostate Cancer Mortality and Incidence in Prospective Cohort Studies. *Eur Urol* 2014;66:1054-64. *Eur Urol.* 2015 Feb 6;
16. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Jul 17;157(2):120–34.
17. Boyd LK, Mao X, Lu Y-J. The complexity of prostate cancer: genomic alterations and heterogeneity. *Nat Rev Urol.* 2012 Nov;9(11):652–64.

BIBLIOGRAFÍA

18. Perry AS, Watson RWG, Lawler M, Hollywood D. The epigenome as a therapeutic target in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2010 Dec;7(12):668–80.
19. Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer*. 2006 Feb;6(2):107–16.
20. Labbé DP, Zadra G, Ebot EM, Mucci LA, Kantoff PW, Loda M, et al. Role of diet in prostate cancer: the epigenetic link. *Oncogene*. 2014 Dec 22;
21. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. *Nat Rev Genet*. 2006 Jan;7(1):21–33.
22. Discacciati A, Wolk A. Lifestyle and dietary factors in prostate cancer prevention. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer*. 2014;202:27–37.
23. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):124–37.
24. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993 Oct;42(4):365–74.
25. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):835–9.
26. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct 8;317(15):909–16.
27. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*. 1994 May;151(5):1283–90.
28. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239–46.
29. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 1998 May 20;279(19):1542–7.
30. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008 Jun;179(6):2181–5; discussion 2185–6.
31. Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol*. 2008 Nov;54(5):976–7; discussion 978–9.
32. Ramírez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN, Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):291–300.
33. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, Smith B, Stasi J, Guillonneau B, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3591–7.

BIBLIOGRAFÍA

34. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):398–403.
35. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2695–700.
36. Stephan C, Klaas M, Müller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem*. 2006 Jan;52(1):59–64.
37. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2001 Jan;87(1):66–9.
38. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):820–34.
39. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HAG, Kaufman RP, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):70–2.
40. Merrimen JL, Jones G, Walker D, Leung CS, Kapusta LR, Srigley JR. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2009 Aug;182(2):485–90; discussion 490.
41. Lemaitre L, Puech P, Poncelet E, Bouyé S, Leroy X, Biserte J, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of anterior prostate cancer: morphometric assessment and correlation with radical prostatectomy findings. *Eur Radiol*. 2009 Feb;19(2):470–80.
42. Moran BJ, Braccioforte MH, Conterato DJ. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. *J Urol*. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1376–81; discussion 1381.
43. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology*. 2010 Apr;255(1):89–99.
44. Turkbey B, Mani H, Shah V, Rastinehad AR, Bernardo M, Pohida T, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol*. 2011 Nov;186(5):1818–24.
45. Selnæs KM, Heerschap A, Jensen LR, Tessem M-B, Schweder GJ-V, Goa PE, et al. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology. *Invest Radiol*. 2012 Nov;47(11):624–33.
46. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, Raspollini MR, Van Leenders GJ, Pihl C-G, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch Int J Pathol*. 2013 Sep;463(3):367–77.
47. Wittekind C SL. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell. 2009 Dec;243–8.

BIBLIOGRAFÍA

48. Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, Lenkinski RE, Degani H, Kratzik C, et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. *Radiology*. 2007 Oct;245(1):176–85.
49. Sim HG, Cheng WSC. Re: Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. A. Heidenreich, Z. Varga and R. von Knobloch. *J. Urol*, 167: 1681-6, 2002. *J Urol*. 2003 Mar;169(3):1090.
50. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*. 2002 Aug;168(2):514–8; discussion 518.
51. Weckermann D, Dorn R, Holl G, Wagner T, Harzmann R. Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2007 Jun;51(6):1549–56; discussion 1556–8.
52. Whitmore WF. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 1984 May;11(2):205–20.
53. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res*. 1999 Aug;19(4A):2653–5.
54. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol*. 1996 Apr;155(4):1348–51.
55. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med*. 1999 Jun;26(6):625–32.
56. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25):2491–9.
57. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122–7.
58. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol*. 1991 Feb;145(2):313–8.
59. Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol*. 2008 Apr;179(4):1354–60; discussion 1360–1.
60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in Oncology. Prostate Cancer, version I.2014. 2014.
61. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):1938–42.
62. Roobol MJ, Kranse R, Bangma CH, van Leenders AGJLH, Blijenberg BG, van Schaik RHN, et al. Screening for prostate cancer: results of the Rotterdam section of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):530–9.

BIBLIOGRAFÍA

63. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 18;158(12):853–60.
64. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol.* 2013 Jan;63(1):101–7.
65. Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology.* 2005 Nov;66(5 Suppl):83–94.
66. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2292–5.
67. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vordos D, Toubanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol.* 1998 Oct;160(4):1383–5.
68. Ficarra V, Novara G, Artibani W, Cestari A, Galfano A, Graefen M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol.* 2009 May;55(5):1037–63.
69. Hu JC, Wang Q, Pashos CL, Lipsitz SR, Keating NL. Utilization and outcomes of minimally invasive radical prostatectomy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2278–84.
70. Hu JC, Gu X, Lipsitz SR, Barry MJ, D’Amico AV, Weinberg AC, et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA.* 2009 Oct 14;302(14):1557–64.
71. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer.* 1990 Nov 1;66(9):1927–32.
72. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, et al. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006 Oct;98(4):788–93.
73. Van den Ouden D, Davidson PJ, Hop W, Schröder FH. Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol.* 1994 Mar;151(3):646–51.
74. Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr Publ Natl Cancer Inst.* 1988;(7):123–6.
75. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am.* 1997 May;24(2):395–406.
76. Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol Stockh Swed.* 1991;30(2):221–3.

BIBLIOGRAFÍA

77. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012 Mar;61(3):480–7.
78. Joniau S, Hsu C-Y, Gontero P, Spahn M, Van Poppel H. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol*. 2012 Jun;46(3):164–71.
79. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*. 2008 Jan;53(1):118–25.
80. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1;79(5):1310–7.
81. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1106–11.
82. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):107–18.
83. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh ACM, Oddens J, Poortmans PMP, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2516–27.
84. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):25–33.
85. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2004 Jul;40(11):1674–81.
86. Swanson GP, Thompson IM. Adjuvant radiotherapy for high-risk patients following radical prostatectomy. *Urol Oncol*. 2007 Dec;25(6):515–9.
87. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4178–86.
88. Wiegel T, Lohm G, Bottke D, Höcht S, Miller K, Siegmann A, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 15;73(4):1009–16.
89. Mcleod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology*. 2003 Feb;61(2 Suppl 1):3–7.
90. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am*. 1975 Feb;2(1):125–40.

BIBLIOGRAFÍA

91. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5 alpha-reductase 2 in prostate disease. *J Urol*. 1994 Aug;152(2 Pt 1):433-7.
92. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000 Dec 20;56(6):1021-4.
93. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol*. 1988 Feb;61(2):143-5.
94. Byar DP. Proceedings: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*. 1973 Nov;32(5):1126-30.
95. Jordan WP, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J*. 1977 Dec;70(12):1411-3.
96. Scherr DS, Pitts WR. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1703-8.
97. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? *Urology*. 2003 Aug;62(2):207-13.
98. Limonta P, Montagnani Marelli M, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 Apr;10(4):709-20.
99. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. *J Urol*. 2000 Sep;164(3 Pt 1):726-9.
100. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2003 Mar;91(5):455-61.
101. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*. 2002 Sep;60(3 Suppl 1):64-71.
102. McLeod null. Tolerability of Nonsteroidal Antiandrogens in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *The Oncologist*. 1997;2(1):18-27.
103. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):467-79.
104. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract*. 2004 Apr;58(4):382-90.
105. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol*. 2000 Jun;163(6):1632-42.
106. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Lilja H, et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3973-8.
107. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 15;65(4):965-74.

BIBLIOGRAFÍA

108. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*. 1989 May;141(5):1076–83.
109. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1821–5.
110. Leibman BD, Dilliogluligil O, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer*. 1995 Dec 15;76(12):2530–4.
111. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1140–50.
112. Chaplin BJ, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur Urol*. 2005 Dec;48(6):906–10.
113. Stewart AJ, Scher HI, Chen M-H, McLeod DG, Carroll PR, Moul JW, et al. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Sep 20;23(27):6556–60.
114. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol*. 1997 Jun;79(6):933–41.
115. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology*. 2001 Aug;58(2 Suppl 1):101–7.
116. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4261–7.
117. Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Donaldson M, Rajkumar C. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia. *Clin Sci Lond Engl 1979*. 2003 Feb;104(2):195–201.
118. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1305–8.
119. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000 Apr;23(4):490–4.
120. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):581–8.
121. Lage MJ, Barber BL, Markus RA. Association between androgen-deprivation therapy and incidence of diabetes among males with prostate cancer. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1104–8.

BIBLIOGRAFÍA

122. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyysönen K, Tuomainen T-P, Valkonen V-P, et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1036–41.
123. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2618–23.
124. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3979–83.
125. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen M-H, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Oct 17;99(20):1516–24.
126. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao S-L. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2285–90.
127. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004;7(3):211–6.
128. Ward JF, Blute ML, Slezak J, Bergstralh EJ, Zincke H. The long-term clinical impact of biochemical recurrence of prostate cancer 5 or more years after radical prostatectomy. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1872–6.
129. Croke J, Leung E, Segal R, Malone S. Clinical benefits of alpharadin in castrate-chemotherapy-resistant prostate cancer: case report and literature review. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
130. Engeler CE, Wasserman NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. Weaknesses and new perspectives. *Urology*. 1992 Oct;40(4):346–50.
131. Platt JF, Bree RL, Schwab RE. The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):315–8.
132. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology*. 2007 Apr;243(1):28–53.
133. Vilanova JC, Barceló J. Prostate cancer detection: magnetic resonance (MR) spectroscopic imaging. *Abdom Imaging*. 2007 Apr;32(2):253–61.
134. Somford DM, Fütterer JJ, Hambroek T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2008 Nov;16(4):685–95, ix.
135. Alonzi R, Padhani AR, Allen C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *Eur J Radiol*. 2007 Sep;63(3):335–50.
136. Amsellem-Ouazana D, Younes P, Conquy S, Peyromaure M, Flam T, Debré B, et al. Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study. *Eur Urol*. 2005 May;47(5):582–6.
137. Yakar D, Debats OA, Bomers JGR, Schouten MG, Vos PC, van Lin E, et al. Predictive value of MRI in the localization, staging, volume estimation, assessment of aggressiveness, and guidance of radiotherapy and biopsies in prostate cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2012 Jan;35(1):20–31.

BIBLIOGRAFÍA

138. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de La Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used?--A decision analytic approach. *Radiology*. 2000 May;215(2):445-51.
139. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, Choyke PL. New horizons in prostate cancer imaging. *Eur J Radiol*. 2009 May;70(2):212-26.
140. Barceló J, Vilanova JC, Riera E, Balliu E, Peláez I, Martí J, et al. [Diffusion-weighted whole-body MRI (virtual PET) in screening for osseous metastases]. *Radiología*. 2007 Dec;49(6):407-15.
141. Ghanem N, Uhl M, Brink I, Schäfer O, Kelly T, Moser E, et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. *Eur J Radiol*. 2005 Jul;55(1):41-55.
142. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Feb;47(2):287-97.
143. O'Connor MK, Brown ML, Hung JC, Hayostek RJ. The art of bone scintigraphy--technical aspects. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1991 Dec;32(12):2332-41.
144. Duncker CM, Carrió I, Berná L, Estorch M, Alonso C, Ojeda B, et al. Radioimmune imaging of bone marrow in patients with suspected bone metastases from primary breast cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1990 Sep;31(9):1450-5.
145. Galasko CS. Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. *Clin Orthop*. 1982 Sep;(169):20-7.
146. Galasko CS. Mechanism of uptake of bone imaging isotopes by skeletal metastases. *Clin Nucl Med*. 1980 Dec;5(12):565-8.
147. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, et al. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Dec 1;48(5):1443-6.
148. Cook GJ, Fogelman I. The role of nuclear medicine in monitoring treatment in skeletal malignancy. *Semin Nucl Med*. 2001 Jul;31(3):206-11.
149. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956 Feb 24;123(3191):309-14.
150. Minn H, Clavo AC, Wahl RL. Influence of hypoxia on tracer accumulation in squamous-cell carcinoma: in vitro evaluation for PET imaging. *Nucl Med Biol*. 1996 Nov;23(8):941-6.
151. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Büll U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol*. 1996 Mar;155(3):994-8.
152. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Oct;16(10):3375-9.
153. Morris MJ, Akhurst T, Osman I, Nunez R, Macapinlac H, Siedlecki K, et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology*. 2002 Jun;59(6):913-8.

BIBLIOGRAFÍA

154. García JR. Actualización del uso de radiofármacos en tomografía por emisión de positrones en el cáncer de próstata. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol.* 2013 May;32(3):177–86.
155. Mena E, Turkbey B, Mani H, Adler S, Valera VA, Bernardo M, et al. 11C-Acetate PET/CT in localized prostate cancer: a study with MRI and histopathologic correlation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2012 Apr;53(4):538–45.
156. Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Fischer KC, Michalski JM, et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2003 Apr;44(4):549–55.
157. Albrecht S, Buchegger F, Soloviev D, Zaidi H, Veas H, Khan HG, et al. (11)C-acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Feb;34(2):185–96.
158. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU Int.* 2014 Dec;114(6):818–23.
159. Withofs N, Grayet B, Tancredi T, Rorive A, Mella C, Giacomelli F, et al. ¹⁸F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers. *Nucl Med Commun.* 2011 Mar;32(3):168–76.
160. Giovanella L, Caldarella C, Treglia G, Giordano A. When to perform positron emission tomography/computed tomography or radionuclide bone scan in patients with recently diagnosed prostate cancer. *Cancer Manag Res.* 2013 Jun;123.
161. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med.* 2010 Aug;24(7):523–31.
162. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Hoh CK, Dahlbom M, Schiepers C, et al. Evaluation of the skeletal kinetics of fluorine-18-fluoride ion with PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1992 May;33(5):633–42.
163. De Arcocha M, Portilla-Quattrociocchi H, Medina-Quiroz P, Carril JM. Current status of the use of 18F-sodium fluoride in bone disease. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol.* 2012 Feb;31(1):51–7.
164. Mosavi F, Johansson S, Sandberg DT, Tureson I, Sörensen J, Ahlström H. Whole-body diffusion-weighted MRI compared with (18)F-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with high-risk prostate carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Nov;199(5):1114–20.
165. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology.* 1998 Oct;52(4):637–40.
166. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1997 Jan;3(1):81–5.
167. Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Jun;40(6):819–23.

BIBLIOGRAFÍA

168. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA-ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2015 Mar 19;
169. Nanni C, Fantini L, Nicolini S, Fanti S. Non FDG PET. *Clin Radiol*. 2010 Jul;65(7):536–48.
170. Kwee SA, DeGrado TR, Talbot JN, Gutman F, Coel MN. Cancer imaging with fluorine-18-labeled choline derivatives. *Semin Nucl Med*. 2007 Nov;37(6):420–8.
171. Krause BJ, Souvatzoglou M, Treiber U. Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives. *Urol Oncol*. 2013 May;31(4):427–35.
172. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Feb;35(2):253–63.
173. Bauman G, Belhocine T, Kovacs M, Ward A, Beheshti M, Rachinsky I. 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Mar;15(1):45–55.
174. Steiner C, Veas H, Zaidi H, Wissmeyer M, Berrebi O, Kossovsky MP, et al. Three-phase 18F-fluorocholine PET/CT in the evaluation of prostate cancer recurrence. *Nukl Nucl Med*. 2009;48(1):1–9; quiz N2–3.
175. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, et al. The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jan;35(1):18–23.
176. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, et al. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2009 Sep;50(9):1394–400.
177. Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, et al. Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol*. 2003 Apr;169(4):1337–40.
178. Gutman F, Aflalo-Hazan V, Kerrou K, Montravers F, Grahek D, Talbot J-N. 18F-choline PET/CT for initial staging of advanced prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Dec;187(6):W618–21.
179. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, et al. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):392–401.
180. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010 Mar;254(3):925–33.
181. Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2013 Jun;63(6):1040–8.

182. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, et al. Is there a role for ¹¹C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jan;38(1):55–63.
183. Cimitan M, Evangelista L, Hodoli M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V, et al. Gleason Score at Diagnosis Predicts the Rate of Detection of 18F-Choline PET/CT Performed When Biochemical Evidence Indicates Recurrence of Prostate Cancer: Experience with 1,000 Patients. *J Nucl Med*. 2015 Feb 1;56(2):209–15.
184. Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, et al. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2014 Feb;55(2):223–32.
185. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol*. 2007 Aug;52(2):423–9.
186. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Böttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, et al. Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int*. 2008 Aug;102(4):446–51.
187. Marzola MC, Chondrogiannis S, Ferretti A, Grassetto G, Rampin L, Massaro A, et al. Role of 18F-choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution. *Clin Nucl Med*. 2013;38(1):e26–32.
188. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2989–94.
189. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Oct;35(10):1766–74.
190. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, et al. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan;39(1):13–26.
191. Goldstein J, Even-Sapir E, Ben-Haim S, Saad A, Spieler B, Davidson T, et al. Does Choline PET/CT Change the Management of Prostate Cancer Patients With Biochemical Failure?: *Am J Clin Oncol*. 2014 Nov;1.
192. Würschmidt F, Petersen C, Wahl A, Dahle J, Kretschmer M. [18F]fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2011;6:44.
193. Picchio M, Berardi G, Fodor A, Busnardo E, Crivellaro C, Giovacchini G, et al. (11)C-Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jul;41(7):1270–9.

194. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, et al. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2013 May;38(5):305–14.
195. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jan;35(1):9–17.
196. Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, et al. Prostate cancer: 1HMRS-DCEMR at 3T versus [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *Eur J Radiol*. 2012 Apr;81(4):700–8.
197. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Caracciolo CR, Finazzi Agrò E, Miano R, et al. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced 18F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Apr;39(4):589–96.
198. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T, et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Dec;33(12):1387–98.
199. Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, Lehtikainen P, Viljanen T, Möttönen T, et al. Use of positron emission tomography with methyl-11C-choline and 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3077–84.
200. Sasaki T. [11C]choline uptake in regenerating liver after partial hepatectomy or CCl₄-administration. *Nucl Med Biol*. 2004 Feb;31(2):269–75.
201. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Cicciò C, Cariani M, Caracciolo CR, et al. 18F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2010 Jan;31(1):39–45.
202. Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005 Oct;46(10):1642–9.
203. Murphy RC, Kawashima A, Peller PJ. The utility of 11C-choline PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jun;196(6):1390–8.
204. Inoue S, Shiina H, Arichi N, Mitsui Y, Hiraoka T, Wake K, et al. Identification of lymphatic pathway involved in the spreading of prostate cancer by fluorescence navigation approach with intraoperatively injected indocyanine green. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 2011 Aug;5(4):254–9.
205. Oprea-Lager DE, Vincent AD, van Moorselaar RJA, Gerritsen WR, van den Eertwegh AJM, Eriksson J, et al. Dual-phase PET-CT to differentiate [18F]Fluoromethylcholine uptake in reactive and malignant lymph nodes in patients with prostate cancer. *PloS One*. 2012;7(10):e48430.
206. Colombié M, Campion L, Bailly C, Rusu D, Rousseau T, Mathieu C, et al. Prognostic value of metabolic parameters and clinical impact of (18)F-fluorocholine PET/CT in biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jul 21;

BIBLIOGRAFÍA

207. Calabria F, D'Auria S, Sannino P, Schillaci O. A case of thymoma detected by 18F-choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Mar;38(3):602.
208. Calabria F, Chiaravalloti A, Schillaci O. (18)F-choline PET/CT pitfalls in image interpretation: an update on 300 examined patients with prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2014 Feb;39(2):122–30.
209. Wyss MT, Weber B, Honer M, Späth N, Ametamey SM, Westera G, et al. 18F-choline in experimental soft tissue infection assessed with autoradiography and high-resolution PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Mar;31(3):312–6.
210. Mertens K, Ham H, Deblaere K, Kalala J-PO, Van den Broecke C, Slaets D, et al. Distribution patterns of 18F-labelled fluoromethylcholine in normal structures and tumors of the head: a PET/MRI evaluation. *Clin Nucl Med*. 2012 Aug;37(8):e196–203.
211. De Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Jongen MMGJ, Mensink HJA, Vaalburg W. Visualisation of bladder cancer using (11)C-choline PET: first clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Oct;29(10):1283–8.
212. Bertagna F, Abuhilal M, Bosio G, Simeone C, Rossini P, Pizzocaro C, et al. Role of ¹¹C-choline positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients affected by prostate cancer with suspected relapse due to prostate-specific antigen elevation. *Jpn J Radiol*. 2011 Jul;29(6):394–404.
213. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, et al. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging*. 2006 Feb;8(1):43–8.
214. Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN. Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-fluorocholine PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Feb;47(2):262–9.
215. Chondrogiannis S, Marzola MC, Grassetto G, Maffione AM, Rampin L, Veronese E, et al. New acquisition protocol of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients: review of the literature about methodology and proposal of standardization. *BioMed Res Int*. 2014;2014:215650.
216. Poulsen MH, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int*. 2012 Dec;110(11):1666–71.
217. Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, et al. (18)F-choline PET/CT for early detection of metastases in biochemical recurrence following radical prostatectomy. *World J Urol*. 2015 Apr 1;
218. Hara T, Bansal A, DeGrado TR. Effect of hypoxia on the uptake of [methyl-³H]choline, [1-¹⁴C] acetate and [18F]FDG in cultured prostate cancer cells. *Nucl Med Biol*. 2006 Nov;33(8):977–84.
219. Fuccio C, Schiavina R, Castellucci P, Rubello D, Martorana G, Celli M, et al. Androgen deprivation therapy influences the uptake of ¹¹C-choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Nov;38(11):1985–9.
220. Dost RJ, Glaudemans AWJM, Breeuwsma AJ, de Jong IJ. Influence of androgen deprivation therapy on choline PET/CT in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul;40 Suppl 1:S41–7.

BIBLIOGRAFÍA

221. Ceci F, Castellucci P, Mamede M, Schiavina R, Rubello D, Fuccio C, et al. (11)C-Choline PET/CT in patients with hormone-resistant prostate cancer showing biochemical relapse after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jan;40(2):149–55.
222. Chondrogiannis S, Marzola MC, Ferretti A, Grassetto G, Maffione AM, Rampin L, et al. Is the detection rate of 18F-choline PET/CT influenced by androgen-deprivation therapy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jul;41(7):1293–300.
223. Beheshti M, Haim S, Zakavi R, Steinmair M, Waldenberger P, Kunit T, et al. Impact of 18F-Choline PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Influence of Androgen Deprivation Therapy and Correlation with PSA Kinetics. *J Nucl Med*. 2013 Jun 1;54(6):833–40.
224. Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, Graziani T, Bluemel C, Schiavina R, et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Dec;41(12):2222–31.
225. Jereczek-Fossa BA, Rodari M, Bonora M, Fanti P, Fodor C, Pepe G, et al. [11C]choline PET/CT impacts treatment decision making in patients with prostate cancer referred for radiotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Jun;12(3):155–9.
226. Garzon JG, Bassa P, Soler M, Moragas M, Llinares E, Riera E. Therapeutic Algorithm Guided by Sequential 11C-Choline PET/CT in a Patient With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2015 [cited 2015 Apr 12]

10. – SUMMARY.

Introduction:

In men, prostate cancer (PCA) is the second most common tumour worldwide and the fifth most common cause of death. In Spain it is the most common tumour in men. The incidence is rising due to the ageing of the population in many countries, creating what will become an epidemic male health problem.

The diagnosis of PCA is based on prostatic specific antigen (PSA) determination, digital rectal examination, transrectal ultrasound and biopsy.

There are a number of very different diagnostic imaging methods in use for localizing the primary tumour and diagnosing recurrent and metastatic disease, but none of them have gained a dominant role as the optimum method for all clinical scenarios.

The ^{18}F -Choline PET-CT is one of the molecular imaging methods in PCA management (the bone scintigraphy is the most used) . The choline is a component of phospholipids making up the cell membrane and is an excellent biomarker to image proliferating cancer cells.

The aim of this study was to evaluate the role of the ^{18}F -Choline PET-CT in PCA management in our Hospital and the therapy changes guided by PET-TC results. Other objectives were to evaluate the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of the ^{18}F -Choline PET-TC, the PSA threshold and the influence of hormonotherapy in the detection ratio.

Materials and Methods:

Patient and scan characteristics

We retrospectively evaluated ^{18}F -Choline PET-CT scans in 211 consecutive patients with prostate cancer who were referred from March 2011 to September 2014. There were a total of 250 PET-CT choline scans (27 patients had two scans and six patients had three scans).

All patients signed a written informed consent form for the PET-CT examination. The average age was $68,33 \pm 7,26$ years (range 44-85, median 68) with a mean Gleason score of $7,13 \pm 1,06$ (range 5-10, median 7) and a mean PSA value of $8,96 \pm 21,6$ ng/mL (range 0,02-229, median 3,4).

In 147 scans the patients were classified as high risk, in 51 as intermediate risk and in 44 as low risk. In 123 scans the patients previous therapy was local, in 29 was androgenic deprivation (AD), in 81 was local + AD and in 17 there was no previous therapy.

In 180/250 scans the patient was not receiving AD at the time of the scan, and it was receiving AD at the time of the scan in 70/250.

The mean follow-up was $25 \pm 11,35$ weeks (range 2-51, median 24).

Imaging

The PET-CT acquisition protocol consisted of a dual-phase procedure: 5 early static acquisitions of the pelvis (1 bed position of 2 minutes) followed by a whole-body scan 60 minutes post-injection from the base of the skull to the superior portion of the thighs (6–7 bed positions, 4 minutes per bed) with patient positioned supine with arms crossed above the head. Early acquisition was performed before the arrival of radioactive urine in the excretory pathways to avoid possible interference. In early images PET acquisition started at tracer injection (time 0) that was administered with patient supine on the PET bed after CT for localization and attenuation correction was performed.

Patients did not fasted before PET scanning and received an intravenous injection of 296-370 MBq of ^{18}F -choline.

All scans were obtained using a hybrid PET-CT scanner (Siemens Biograph 6; Siemens, Erlangen, Germany). The CT parameters were 120 kVp, 95 mAs, 0.5 s per tube rotation, slice thickness 5 mm, pitch 6. The CT images were used both for image fusion and for attenuation correction of emission data. Each CT acquisition was preceded by a scout-view (80 kV, 10 mA, anteroposterior) to set PET/CT scan limits. For the pelvis acquisition, scan superior border coincided with the upper portion of the iliac bone and the pubic symphysis was entirely within the scan center, to include prostate and regional lymph node, comprising the inguinal ones. For the whole-body acquisition, the scan ranged from the orbito-meatal level to the superior portion of the thigh.

All PET scans were acquired in 3D mode, with FOV diameter 70 cm.

Image interpretation

All ^{18}F -choline PET/CT scans were evaluated by visual analysis using transaxial, coronal, and sagittal views by 2 experienced nuclear medicine physicians using a dedicated software (Syngo™ software system; Siemens Medical Imaging, Forchheim, Bavaria, Germany) that allows review of PET, CT, and fused PET/CT images.

Any focus of non physiological uptake was considered as pathologic.

Scans with at least one pathological uptake were considered positive.

Scans with no pathological uptake or no tumoral uptake were considered negative.

Results

250 ¹⁸F-choline PET/CT scans were performed on 211 patients: 191 (76,4%) were considered positive and 59 (24,6%) were considered negative.

SE, S, PPV and NPV of the PET/CT scans in different situations were calculated.

	SE	S	PPV	NPV
Global	84,60% CI 79,7 a 89,4	77,80% CI 64,2 a 91,4	95,80% CI 92,9 a 98,6	45,90% CI 33,4 a 58,4
Local	74,4 CI 67,5 a 81,2	97,9 CI 95 a 100,8	98,3 CI 96 a 100,6	69,7 CI 61,9 a 77,5
N	96,7 CI 93,1 a 100,4	96,2 CI 93,2 a 99,2	93,7 CI 88,8 a 98,6	98,1 CI 95,9 a 100,2
M	97,1 CI 93,2 a 101	96,1 CI 93,8 a 98,9	90,7 CI 84,1 a 97,3	98,9 CI 97,3 a 100,4

Hormonotherapy	SE	S	PPV	NPV
YES	89,2% CI 81,7 a 96,8	100% CI 100	100% CI 100	41,7% CI 13,8 a 69,6
NO	82,6% CI 76,5 a 88,6	74,2% CI 58,8 a 89,6	93,9% CI 89,8 a 98	46,9% CI 33 a 60,9

PSA ng/mL	SE	S	PPV	NPV
0,49	42,90% CI 16,9 a 68,8	71,40% CI 47,8 a 95,1	60% CI 29,6 a 90,4	55,60% CI 32,6 a 78,5
0,5- 0,99	64,30% CI 39,2 a 89,4	100% CI 100	100% CI 100	50% CI 19 a 81
1 - 1,99	66,70% CI 46,5 a 86,8	80% CI 44,9 a 115,1	93,30% CI 80,7 a 106	36,40% CI 7,9 a 64,8
> = 2	92,50% CI 88,3 a 96,6	75% CI 50,5 a 99,5	98% CI 95,8 a 100,2	42,90% CI 21,7 a 64

In 158 scans (63,2%) PET/CT findings changed patient management and in 92 (36,8%) not. 8 out of 28 (29%) had a PSA value under 0,49 ng/mL, 9 out of 19 (47%) 0.5-0.99ng/mL, 10 out of 26 (38%) 1-1.99ng/mL and 126 out of 177 (71%) more or equal to 2ng/mL.

We calculated the TP, TN, FP, FN and changes in therapy strategy in different situations (PET/CT purpose and risk).

	TP	TN	FP	FN	CHANGE
STAGING	24	0	0	1	19/25 (76%)
BIOCHEMICAL FAILURE	130	20	7	21	118/178 (66%)
RT PLANNING	20	2	0	10	14/32 (43%)

	TP	TN	FP	FN	CHANGE
LOW RISK	29	8	2	5	25/44 (57%)
INTERMEDIATE RISK	30	9	2	10	27/51 (53%)
HIGH RISK	118	10	3	16	104/147 (71%)

Conclusions

¹⁸F-choline PET/CT is a very useful technique to select the best therapy strategy in prostate cancer patients with biochemical failure after curative intent therapy, for high-risk staging and planning RT.

There is no need to interrupt hormonotherapy prior to perform the PET/CT scan.

The routine use of ¹⁸F-choline PET/CT can be recommended for PSA values ≥ 0.5 ng/ml.

Our study supports the inclusion of ¹⁸F-choline PET/CT in PCA management protocols.

11. – RESUMEN.

Introducción:

El cáncer de próstata (CaP) es el segundo tumor más frecuente y la quinta causa de muerte en hombres a nivel mundial. En España es el tumor más frecuente en hombres. La incidencia del mismo está aumentando como consecuencia del envejecimiento de la población en muchos países, creando así lo que será un problema de salud epidémico masculino.

El diagnóstico del CaP está basado en antígeno prostático específico (PSA), el tacto rectal, la ecografía transrectal y la biopsia. Existen varios tipos diferentes de métodos de imagen diagnósticos en uso para la localización del tumor primario y localización de la enfermedad recurrente y metastásica, pero ninguno de ellos tiene un claro rol dominante como método más óptimo para todos los escenarios clínicos.

El ^{18}F -Colina PET-TC uno de los métodos moleculares de imagen en el manejo del CaP (la gammagrafía ósea es el más empleado). La colina es un componente de los fosfolípidos de la membrana celular y es un excelente biomarcador de imagen de la proliferación de las células tumorales.

El objetivo de este estudio es evaluar el rol de la ^{18}F -Colina PET-TC en el manejo del CaP en nuestro hospital y los cambios terapéuticos guiados por los hallazgos de la PET-TC. Otros objetivos fueron evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la ^{18}F -Choline PET-TC, el umbral del PSA y la influencia de la hormonoterapia en la tasa de detección.

Material y métodos:

Características de los pacientes y los estudios

Hemos evaluado retrospectivamente los estudios ^{18}F -Colina PET-TC de 211 pacientes consecutivos con el diagnóstico de CaP referidos a nuestro hospital, desde marzo de 2011 a septiembre de 2014. Hubo un total de 250 estudios (27 pacientes tuvieron dos estudios y 6 tres estudios).

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la realización del estudio PET-TC.

La edad media de los pacientes fue de $68,33 \pm 7,26$ años (rango 44-85, mediana 68) con un valor de la escala Gleason de $7,13 \pm 1,06$ (rango 5-10, mediana 7) y un valor del PSA sérico de $8,96 \pm 21,6$ ng/mL (rango 0,02-229, mediana 3,4).

En 147 estudios el paciente estaba en el grupo de alto riesgo, en 51 en riesgo intermedio y en 44 en bajo riesgo. En 123 estudios el tratamiento previo del paciente fue la terapia local, en 29 la deprivación androgénica, en 81 tratamiento local + DA y en 17 el paciente no había recibido terapia alguna.

En 180/250 estudios el paciente no estaba bajo DA AD at the time of the scan, and it was receiving AD at the time of the scan in 70/250.

The mean follow-up was $25 \pm 11,35$ weeks (range 2-51, median 24).

Imagen

No se realizó preparación previa de los pacientes. Los pacientes no realizaron un ayuno previo.

Para el estudio PET-TC se empleó un equipo multimodal PET-TC *Siemens Biograph 6* (*Biograph; Siemens, Erlangen, Germany*). Este equipo es capaz de adquirir secuencialmente un estudio PET y un TC sin necesidad de mover al paciente.

Se posicionó al paciente en decúbito supino y se colocó vía periférica. Se inyectó vía intravenosa bajo cámara el radiotrazador. La dosis empleada fué de 296-370 MBq de FCH.

Una vez pasada la dosis se colocó al paciente con los brazos cruzados por encima de la cabeza para una correcta adquisición de las imágenes.

El protocolo de adquisición de la PET-TC consistió en un proceso de dos fases. En primer lugar se realizó un estudio secuencial inmediatamente después de la inyección, haciendo cinco imágenes secuenciales de pelvis (1 BED) de dos minutos cada una durante los primeros 10 minutos. En segundo lugar se realizó un estudio de cuerpo completo a los 50 minutos de la inyección, desde la cabeza hasta la raíz de miembros inferiores (6-7 BED de cuatro minutos) con el paciente en decúbito supino con los brazos cruzados por encima de la cabeza.

Cada adquisición de TC fue precedida por un *scout* (80kV, 10mA, anteroposterior) para determinar los límites de la adquisición PET-TC. En el estudio estático de pelvis, el borde superior del escáner coincide con la porción superior de los huesos iliacos y la sínfisis del pubis tiene que estar localizada en el centro del escáner, todo ello para incluir la próstata y los ganglios linfáticos regionales, incluyendo los inguinales. Para el estudio de cuerpo completo el escáner comprende desde el borde superior de la calota a la raíz de miembros inferiores. Los parámetros de la TC fueron los siguientes: 120kVp; 95 mAs, rotación del tubo de 0.5 segundos, pitch de 6, grosor de corte de 5 mm.

Todos los estudios PET se adquirieron en modo 3D, con un diámetro del FOV de 70cm.

Procesado e Interpretación de las imágenes

Una vez adquiridas las imágenes se realizó la interpretación de las mismas por al menos dos especialistas en Medicina Nuclear.

Las imágenes se procesaron en una estación de trabajo Leonardo (*SyngoTM software system; Siemens Medical Imaging, Forchheim, Bavaria, Germany*) que cuenta con un software de procesamiento automático *Trued*

La corrección de atenuación segmentaria se realizó en la imagen de transmisión postinyección. La imagen de transmisión postinyección corregida se reconstruyó con el modo iterativo. Los datos obtenidos de la adquisición de la TC se usaron para la corrección de atenuación de la PET y para la fusión de las imágenes de la PET con corrección de atenuación con las imágenes de TC correspondientes.

Para la interpretación de las imágenes se emplearon cortes axiales, coronales y sagitales de las dos modalidades (PET y TC) y de la fusión de las mismas. Se usaron además imágenes corregidas por atenuación y reconstrucciones MIP (maximum intensity projection) de la PET.

Todo foco de captación no fisiológico o por encima de la actividad de fondo se consideró como patológico. A nivel ganglionar, toda captación progresiva en el tiempo que se corresponda con un ganglio en la TC (independientemente de su tamaño) se consideró maligna.

Cada estudio con al menos un foco patológico se consideró como positivo.

Los estudios sin captaciones patológicas, o bien con captaciones interpretadas como benignas (por localización, características y contexto del paciente, se consideraron negativos.

Resultados

Se realizaron 250 estudios ^{18}F -colina PET-TC en 211 pacientes: 191 (76,4%) se consideraron positivos y 59 (24,6%) se consideraron negativos.

Se calculó la S, E, VPP y VPN de la PET-TC en diferentes situaciones.

	S	E	VPP	VPN
Global	84,60% CI 79,7 a 89,4	77,80% CI 64,2 a 91,4	95,80% CI 92,9 a 98,6	45,90% CI 33,4 a 58,4
Local	74,4 CI 67,5 a 81,2	97,9 CI 95 a 100,8	98,3 CI 96 a 100,6	69,7 CI 61,9 a 77,5
N	96,7 CI 93,1 a 100,4	96,2 CI 93,2 a 99,2	93,7 CI 88,8 a 98,6	98,1 CI 95,9 a 100,2
M	97,1 CI 93,2 a 101	96,1 CI 93,8 a 98,9	90,7 CI 84,1 a 97,3	98,9 CI 97,3 a 100,4

Hormonoterapia	S	E	VPP	VPN
SI	89,2% CI 81,7 a 96,8	100% CI 100	100% CI 100	41,7% CI 13,8 a 69,6
NO	82,6% CI 76,5 a 88,6	74,2% CI 58,8 a 89,6	93,9% CI 89,8 a 98	46,9% CI 33 a 60,9

PSA ng/mL	S	E	VPP	VPN
0,49	42,90% CI 16,9 a 68,8	71,40% CI 47,8 a 95,1	60% CI 29,6 a 90,4	55,60% CI 32,6 a 78,5
0,5- 0,99	64,30% CI 39,2 a 89,4	100% CI 100	100% CI 100	50% CI 19 a 81
1 - 1,99	66,70% CI 46,5 a 86,8	80% CI 44,9 a 115,1	93,30% CI 80,7 a 106	36,40% CI 7,9 a 64,8
> = 2	92,50% CI 88,3 a 96,6	75% CI 50,5 a 99,5	98% CI 95,8 a 100,2	42,90% CI 21,7 a 64

En 158 estudios (63,2%) los hallazgos de la PET-TC cambiaron el manejo terapéutico del paciente y en 92 (36,8%) no. 8/28(29%) tenían un valor del PSA menor a 0,49 ng/mL, 9/19 (47%) 0.5-0.99ng/mL, 10/26 (38%) 1-1.99ng/mL and 126/177 (71%) mayor o igual a 2ng/mL.

Se calcularon los VP, VN, FP, FN y los cambios en la estrategia terapéutica en diferentes situaciones (motivo de la petición y riesgo)

	VP	VN	FP	FN	CAMBIO
ESTADIFICACIÓN	24	0	0	1	19/25 (76%)
RECAÍDA BIOQUÍMICA	130	20	7	21	118/178 (66%)
PLANIFICACIÓN DE RT	20	2	0	10	14/32 (43%)

	TP	TN	FP	FN	CHANGE
BAJO RIESGO	29	8	2	5	25/44 (57%)
RIESGO INTERMEDIO	30	9	2	10	27/51 (53%)
ALTO RIESGO	118	10	3	16	104/147 (71%)

Conclusiones

- La PET-TC ^{18}F -colina es una técnica muy útil para determinar el manejo terapéutico más adecuado de los pacientes con CaP con recidiva serológica tras tratamiento curativo, en la estadificación del CaP de alto riesgo y en la planificación de la RT
- El mayor rendimiento de la PET-TC ^{18}F -colina se obtiene con valores del PSA = o > de 0,5ng/ml.
- No es necesario interrumpir la hormonoterapia del paciente para la realización de la PET-TC ^{18}F -colina.
- Los resultados obtenidos en nuestro estudio apoyan la inclusión de la PET-TC ^{18}F -colina en los protocolos de manejo del CaP, con las indicaciones de recidiva serológica, estadificación del CaP de alto riesgo y planificación de la RT.

ANEXO 1

Nº Estudio	Local	Ganglionar	Distancia	General
1	-	-	-	-
2	+	-	-	+
3	+	+	+	+
4	+	-	-	+
5	-	-	+	+
6	-	+	+	+
7	-	+	+	+
8	+	-	-	+
9	+	+	+	+
10	+	-	+	+
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	+	+	-	+
14	+	-	-	+
15	-	-	-	-
16	-	-	-	-
17	+	+	+	+
18	+	+	-	+
19	-	-	+	+
20	+	-	-	+
21	+	-	-	+
22	+	-	-	+
23	+	-	-	+
24	-	-	-	-
25	-	-	+	+
26	-	+	-	+
27	+	-	-	+
28	+	-	-	+
29	+	+	-	+
30	+	+	+	+
31	+	-	-	+
32	-	-	-	-
33	-	+	-	+
34	+	-	+	+
35	-	-	-	-

36	+	-	-	+
37	-	-	-	-
38	-	-	-	-
39	-	+	-	+
40	-	+	+	+
41	-	+	+	+
42	-	-	-	-
43	-	-	+	+
44	-	-	-	-
45	+	-	-	+
46	+	-	-	+
47	+	+	-	+
48	-	-	-	-
49	-	-	+	+
50	-	+	-	+
51	+	-	-	+
52	+	-	-	+
53	+	+	-	+
54	+	+	-	+
55	-	-	-	-
56	+	+	-	+
57	-	+	-	+
58	-	-	+	+
59	+	-	-	+
60	+	-	-	+
61	+	-	-	+
62	-	+	+	+
63	-	-	-	-
64	-	+	-	+
65	-	-	-	-
66	-	+	-	+
67	-	-	+	+
68	-	-	+	+
69	-	-	-	-
70	+	-	-	+
71	+	-	+	+
72	-	-	-	-
73	-	-	+	+
74	-	+	+	+
75	+	+	-	+

76	-	+	-	+
77	-	+	+	+
78	-	+	-	+
79	+	-	-	+
80	+	-	-	+
81	+	-	+	+
82	-	-	-	-
83	-	+	+	+
84	-	-	-	-
85	+	+	+	+
86	-	-	-	-
87	+	-	-	+
88	+	-	-	+
89	-	-	-	-
90	-	+	-	+
91	+	+	+	+
92	-	-	-	-
93	+	+	-	+
94	-	+	-	+
95	+	+	-	+
96	-	-	-	-
97	-	-	+	+
98	+	-	+	+
99	+	-	-	+
100	-	-	-	-
101	+	-	+	+
102	-	+	-	+
103	+	-	+	+
104	+	-	+	+
105	+	+	+	+
106	-	-	-	-
107	-	-	+	+
108	-	-	-	-
109	+	-	+	+
110	+	-	-	+
111	-	-	-	-
112	+	-	+	+
113	+	+	-	+
114	+	+	-	+
115	+	+	+	+

116	-	-	+	+
117	-	-	-	-
118	+	+	-	+
119	-	-	-	-
120	-	-	-	-
121	+	+	+	+
122	-	-	-	-
123	-	-	-	-
124	+	-	-	+
125	+	-	-	+
126	+	-	-	+
127	+	-	-	+
128	-	-	+	+
129	+	+	+	+
130	+	+	-	+
131	-	+	-	+
132	+	-	-	+
133	+	-	-	+
134	-	+	-	+
135	-	-	-	-
136	+	+	-	+
137	-	-	+	+
138	+	+	-	+
139	-	-	-	-
140	-	-	-	-
141	+	-	-	+
142	+	-	-	+
143	+	-	-	+
144	+	+	-	+
145	-	-	-	-
146	+	+	-	+
147	+	-	-	+
148	+	-	-	+
149	-	+	-	+
150	+	-	-	+
151	+	-	-	+
152	-	-	-	-
153	-	+	-	+
154	-	+	+	+
155	+	+	-	+

156	-	+	+	+
157	+	-	-	+
158	-	+	-	+
159	-	-	-	-
160	-	+	-	+
161	-	+	+	+
162	-	+	-	+
163	-	-	+	+
164	-	+	-	+
165	-	-	-	-
166	+	-	-	+
167	+	-	-	+
168	-	-	+	+
169	-	-	-	-
170	-	+	+	+
171	-	+	+	+
172	+	+	-	+
173	+	-	-	+
174	-	-	-	-
175	+	-	-	+
176	-	+	-	+
177	+	+	-	+
178	-	-	+	+
179	+	-	-	+
180	+	-	-	+
181	+	+	-	+
182	+	+	+	+
183	-	+	-	+
184	-	-	+	+
185	-	+	-	+
186	-	-	+	+
187	+	+	-	+
188	+	-	-	+
189	+	-	-	+
190	-	-	-	-
191	-	-	-	-
192	-	-	-	-
193	-	-	-	-
194	+	+	+	+
195	+	+	-	+

196	-	-	-	-
197	-	-	-	-
198	+	-	-	+
199	+	-	+	+
200	+	-	-	+
201	-	+	-	+
202	+	+	+	+
203	-	-	+	+
204	-	-	+	+
205	-	-	-	-
206	-	-	-	-
207	-	+	-	+
208	-	+	-	+
209	+	-	-	+
210	-	+	+	+
211	+	+	+	+
212	-	+	-	+
213	-	+	+	+
214	+	-	+	+
215	+	+	+	+
216	-	+	-	+
217	-	+	-	+
218	+	+	-	+
219	-	-	-	-
220	-	-	-	-
221	-	-	+	+
222	-	+	-	+
223	+	-	-	+
224	-	-	-	-
225	+	+	-	+
226	-	-	-	-
227	-	-	-	-
228	+	+	+	+
229	+	+	-	+
230	-	+	-	+
231	-	+	-	+
232	-	-	-	-
233	-	+	-	+
234	-	-	-	-
235	-	-	-	-

236	+	+	+	+
237	-	-	-	-
238	-	-	+	+
239	+	+	-	+
240	-	-	-	-
241	+	-	-	+
242	-	+	-	+
243	+	+	+	+
244	+	-	-	+
245	+	-	-	+
246	+	-	-	+
247	+	-	-	+
248	+	-	+	+
249	+	+	+	+
250	-	-	-	-